

■ ■

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

■ ■ ■

Tesis doctoral

PERFILES CIRCADIANOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL
Y RIESGO CARDIOVASCULAR
EN PACIENTES HIPERTENSOS

Manuel Gorostidi Pérez

DICIEMBRE 2012





■■■

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

■■■

D. José Ramón Banegas Banegas, Catedrático del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,

INFORMA:

Que Don Manuel Gorostidi Pérez ha realizado su tesis doctoral bajo mi dirección y con el título “Perfiles circadianos de la presión arterial y riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos”.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma este documento en Madrid, a 2 de octubre de 2012.



Agradecimientos institucionales

Esta tesis no hubiera sido posible sin la coincidencia en el proyecto Cardiorisc de la Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial SEH-LELHA y Lácer S.A. Sucesivas juntas directivas de la primera, presididas por Luis Miguel Ruilope, Pedro Aranda y Nieves Martell, y Emili Iroz en representación de la segunda, han apoyado sistemáticamente a Cardiorisc. A todos ellos, mi agradecimiento.

Agradecimientos personales

Son innumerables las personas con las que tenido la oportunidad de colaborar y a las que tendría que agradecer múltiples detalles, pero ineludiblemente tengo que destacar algunas. Rafael Marín ha sido y es mi *maestro* en la hipertensión y me señaló en 2004 para colaborar en Cardiorisc. Julián Segura por su amistad y transmisión de sosiego. Juanjo de la Cruz por su continua disponibilidad. Y especialmente, José Ramón Banegas por su dirección de tesis en particular y todos sus consejos en general, Alejandro de la Sierra por su exhaustividad en todos los aspectos de esta colaboración y Luis Miguel Ruilope por la coordinación del proyecto en particular y por su creatividad en general.

Dedicatoria

A Ketty, Laura y Nicolás, la práctica totalidad de las horas dedicadas a estos trabajos... y han sido muchísimas... eran de ellos.

A mis padres, q.e.p.d., esta tesis les hubiera hecho mucha ilusión.

Índice

TEMA	Página
Justificación	5
Objetivo principal y metodología general	6
Objetivos detallados	7
Trabajo 1	8
<i>Monitorización ambulatoria de la presión arterial en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular. Análisis transversal de una base de datos de 20.000 pacientes en España</i>	
Trabajo 2	21
<i>Alteraciones en la monitorización ambulatoria de la presión arterial en pacientes hipertensos con diabetes</i>	
Trabajo 3	33
<i>Monitorización ambulatoria de la presión arterial en la enfermedad renal crónica</i>	
Trabajo 4	43
<i>Variación circadiana de la presión arterial, categorías de riesgo cardiovascular y tratamiento antihipertensivo</i>	
Conclusiones	54
Bibliografía	56
Anexo 1	62
<i>Publicaciones de los trabajos 1 a 4</i>	
Anexo 2	89
<i>Editoriales sobre las publicaciones</i>	
Anexo 3	97
<i>Otras publicaciones relacionadas</i>	
Anexo 4	148
<i>Referencias de otras publicaciones de Cardiorisc</i>	



Justificación

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales problemas de salud pública debido a su elevada prevalencia y a su estrecha relación con el riesgo de enfermedad cardiovascular y renal.

El manejo del paciente hipertenso se ha basado y se basa mayoritariamente en la medida puntual de la presión arterial (PA) en la consulta lo que conlleva a una falta de atención sobre la PA durante el resto del día y sobre los ritmos biológicos. El desarrollo de técnicas como la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) ha alumbrado una serie de preguntas acerca de la importancia la PA ambulatoria y del ritmo circadiano. En los últimos años se ha evidenciado que la relación de la PA ambulatoria con el riesgo cardiovascular es más estrecha que la de la PA clínica. Existe una asociación particularmente intensa entre la PA nocturna y la ausencia de descenso nocturno de la PA y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

Sin embargo, la información descriptiva acerca de las variables determinadas por la MAPA en cohortes amplias de pacientes hipertenso en la práctica clínica diaria es escasa. Aún menor es la información disponible en pacientes con alto riesgo cardiovascular o con diabetes o con enfermedad renal crónica (ERC). Por ello, la descripción y examen de la magnitud de los perfiles circadianos de la PA en pacientes de alto riesgo cardiovascular, con diabetes o con ERC es particularmente interesante desde el punto de vista clínico y de salud pública al constituir estas situaciones problemas crecientes con un impacto determinante en la morbilidad relacionada con la PA. El objetivo principal de esta tesis doctoral fue el análisis Analizar la prevalencia y factores asociados de los perfiles circadianos de la PA en pacientes con HTA en general y en situaciones de riesgo cardiovascular elevado en particular.

Metodología general

Los datos para los trabajos de esta tesis doctoral fueron extraídos del Registro de MAPA de la Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Este registro constituye la base del denominado proyecto CARDIORISC que es un programa de apoyo integral para el manejo del paciente hipertenso con una triple vertiente asistencial, docente e investigadora.

La metodología básica del registro ha sido publicada en distintos artículos que se citan más adelante. Brevemente, el registro se basa en una red de más de 1.200 médicos que realizan MAPA en condiciones estandarizadas en la práctica clínica diaria en consultas del Sistema Nacional de Salud de España. Los datos de las monitorizaciones se envían, junto a una serie de datos clínicos, a una plataforma en la Web (www.cardiorisc.com) y los médicos reciben un informe de resultados en tiempo real. El protocolo del registro fue aprobado por varios Comités de Ética e Investigación Clínica de las distintas Comunidades Autónomas y los pacientes otorgan un consentimiento informado. Desde su inicio en 2004, el registro consiguió el altísimo ritmo de inclusión de pacientes de unos 20.000 individuos anuales y ha sido reconocido en la literatura internacional como la base de datos de MAPA más amplia del mundo,

En cada uno de los análisis que se realizan se definen las variables de acuerdo con las guías clínicas vigentes sobre el manejo del paciente hipertenso y de MAPA y se utilizan las técnicas estadísticas apropiadas para los objetivos.

Metodología general

Resultados que se pretenden obtener

- I** Estratificación del riesgo cardiovascular en hipertensos seguidos fundamentalmente en Atención Primaria
- II** Comparación de la prevalencia de los perfiles circadianos de la PA entre pacientes hipertensos de riesgo cardiovascular alto y pacientes de riesgo cardiovascular bajo-moderado
- III** Relación de los perfiles circadianos de la PA con los niveles absolutos de PA clínica
- IV** Análisis de los perfiles circadianos en determinados pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular elevado en general o en pacientes diabéticos o en pacientes con enfermedad renal en particular
- V** Evaluación del perfil circadiano de la PA en pacientes diabéticos sin otras alteraciones relacionadas con dicho perfil como edad, sobrepeso-obesidad y enfermedad cardiovascular asociada
- VI** Análisis de los factores relacionados con los perfiles circadianos de la PA alterados en pacientes hipertensos tratados
- VII** Valoración de la influencia del tratamiento antihipertensivo farmacológico en los perfiles circadianos de la PA

Trabajo 1

Monitorización ambulatoria de la presión arterial en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular

■ Análisis transversal de una base de datos de 20.000 pacientes en España

Resumen

Objetivo. Evaluar una serie de parámetros de MAPA en una muestra amplia de pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular.

Metodología. La SEH-LELHA está desarrollando un proyecto de ámbito nacional en el que más de 900 médicos envían registros de MAPA con los correspondientes datos clínicos a una base de datos centralizada vía Web www.cardiorisc.com. Entre junio de 2004 y julio de 2005 se obtuvo una base de datos de 20.000 pacientes de los que 17.219 fueron válidos para el análisis.

Resultados. Se identificaron 6.534 (37,9%) pacientes con riesgo cardiovascular alto según el sistema de estratificación de la guía 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología. La PA clínica fue 158,8/89,9 mmHg y la PA media de 24 h fue 135,8/77,0 mmHg. En pacientes con PA clínica grado 3 (1.652 casos, 9,6%) se observó una PA sistólica de 24 h <160 mmHg en más del 80% de los casos. La prevalencia de un patrón no *dipper* fue 58,7% mientras que esta alteración se observó en un 47,9% de los casos de riesgo bajo-moderado (*odds ratio* 1,54; intervalo de confianza del 95% 1,45-1,64). La prevalencia del patrón no *dipper* aumentó conforme los niveles de PA fueron más altos (≈70% en casos con PA media de 24 h >155 mmHg) y fue similar en ambos grupos. En los niveles más bajos de PA (PA media de 24 h <135 mmHg) el patrón no *dipper* fue más frecuente en los casos de riesgo alto (56,6% frente a 45,7%, *odds ratio* 1,51; intervalo de confianza del 95% 1,40-1,64).

Conclusiones. En pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular se observó una discrepancia marcada entre la PA clínica y la PA ambulatoria. La prevalencia de un patrón no *dipper* alcanzó casi el 60%. En los niveles más bajos de PA ambulatoria los pacientes de alto riesgo presentaron una prevalencia más elevada de un patrón no *dipper* que los casos de riesgo menor. Estos hallazgos justifican la recomendación de llevar a cabo un uso más amplio de la MAPA en pacientes hipertensos de alto riesgo.

Introducción

Distintos estudios prospectivos han evidenciado que la evaluación de la PA mediante MAPA ofrece una visión más exacta de la relación entre la PA y la morbimortalidad cardiovascular que la demostrada por la medida de la PA en la clínica.¹ Este hecho se ha observado tanto en estudios poblacionales como en estudios llevados a cabo con pacientes hipertensos tratados o no tratados.²⁻⁹ Las variables de la PA ambulatoria relacionadas con el riesgo de eventos han sido la PA media de 24 horas, la PA diurna y la PA nocturna aunque en la mayoría de los estudios realizados con pacientes de edad avanzada esta relación sólo se ha observado con la PA sistólica.^{10,11} Además, la alteración en el descenso nocturno de la PA, el patrón no *dipper*, se ha asociado con un riesgo añadido de enfermedad de órganos diana de tal forma que cada incremento del 5% en la PA sistólica nocturna con respecto a la PA sistólica diurna confirió un aumento del 20% en el riesgo de eventos cardiovasculares.^{5,7,12} La variabilidad elevada de la PA también se ha relacionado con el riesgo de daño cardiovascular.¹³ Los pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular añadido alto o muy alto constituyen un problema creciente debido al envejecimiento de la población, al aumento de la prevalencia de otros factores de riesgo y a las mejoras en la supervivencia tras los eventos cardiovasculares.¹⁴ Sin embargo, la información acerca de las variables determinadas por la MAPA en estos casos es escasa. Un estudio reciente con pacientes hipertensos no complicados y no tratados ha demostrado que existe un aumento en la prevalencia del patrón no *dipper* paralelo al incremento del riesgo cardiovascular.¹⁵

La precisión de la MAPA en la evaluación de muchos componentes de la PA constituye la justificación para la recomendación sobre un uso más amplio de esta técnica en la medicina cardiovascular.¹⁶⁻¹⁹

El objetivo de este estudio fue evaluar los componentes de la PA determinados mediante MAPA y relacionados con el riesgo cardiovascular en una muestra de pacientes hipertensos de alto riesgo. La evaluación del patrón circadiano se consideró un objetivo especialmente relevante.

Métodos

Registro de MAPA de la SEH-LELHA

La SEH-LELHA está desarrollando un proyecto de ámbito nacional para promover el uso de la MAPA en Atención Primaria. En resumen, 1.126 médicos y enfermeras participaron en un taller formativo sobre la técnica de la MAPA y el uso de la plataforma de Internet www.cardiorisc.com. Esta Web recibe los registros de MAPA

junto a los correspondientes datos clínicos y emite un informe que el médico recibe en tiempo real. Los registros se almacenan en una base de datos segura que es gestionada por una empresa de servicios sanitarios. Un total de 50 talleres se realizaron por toda España entre 2003 y 2004. El protocolo fue aprobado por varios Comités Éticos de Investigación Clínica de distintas Comunidades Autónomas y los pacientes otorgaron un consentimiento informado. El proyecto fue avalado por la Sociedad Europea de Hipertensión en 2005. El primer paciente se reclutó en junio de 2004. En esa fecha y julio de 2005 se obtuvo una base de datos de 20.000 pacientes con la que se realizó el análisis presente. El registro continúa creciendo a ritmo de unos 1.500 casos mensuales.

Pacientes

Los criterios de inclusión fueron el diagnóstico de hipertensión, edad igual o mayor de 18 años y una indicación de MAPA. El diagnóstico de hipertensión se basó en las directrices de la SEH-LELHA²⁰ que, en lo referente al diagnóstico y la clasificación de la hipertensión, sigue las recomendaciones de 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología (ESH/ESC).²¹ Las indicaciones de MAPA fueron las contempladas por la guía sobre medida de la PA de la ESH: sospecha de HTA de bata blanca, HTA resistente, evaluación del perfil circadiano, evaluación de la eficacia del tratamiento o HTA de alto riesgo. Los criterios de exclusión fueron la obesidad extrema con un diámetro de brazo mayor de 42 cm. y las arritmias muy irregulares.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial

Las MAPA de 24 horas se llevaron a cabo con más de 800 dispositivos Spacelabs 90207 (Spacelabs Inc. Richmond, Washington, USA) específicamente distribuidos para el proyecto. Los monitores se programaron para realizar una medida de la PA cada 20 minutos. La mayoría de los registros se realizaron en días laborables y los pacientes fueron instruidos para mantener sus actividades cotidianas y dejar el brazo en reposo para las medidas. Los periodos diurno y nocturno se definieron individualmente en cada registro de acuerdo con los horarios de acostarse y levantarse referidos por el paciente. La empresa externa responsable de la base de datos realizó controles de calidad para excluir aquellos registros que no cumplieron con una serie de criterios preestablecidos: a) duración mínima de 24 horas, b) al menos una lectura válida por hora, c) al menos 14 medidas válidas durante el periodo de actividad, y d) al menos 7 lecturas válidas durante el periodo de descanso.^{22,23}

Variables

Las variables recogidas fueron la indicación de la MAPA, edad, sexo, peso, estatura, índice de masa corporal (IMC), perímetro de la cintura (la obesidad abdominal se

definió cuando este parámetro fue ≥ 102 cm. en varones o ≥ 88 cm. en mujeres), duración de la hipertensión, factores de riesgo conocidos como tabaquismo, diabetes (criterios de la *American Diabetes Association*), dislipemia (colesterol total >250 mg/dl, o LDL colesterol >155 mg/dl, o HDL colesterol <40 mg/dl en varones o <48 mg/dl en mujeres, o estar recibiendo tratamiento hipolipemiante) y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (<55 años en varones o <65 años en mujeres). También se recogieron datos sobre lesiones de órgano diana y enfermedades clínicas asociadas: presencia o ausencia de hipertrofia ventricular izquierda (criterios electrocardiográficos de Sokolow o Cornell o criterios ecocardiográficos, índice de masa ventricular izquierda ≥ 125 g/m² en hombres o ≥ 110 g/m² en mujeres), signos radiológicos de aterosclerosis, daño renal (aumento de creatinina sérica de 1,3 a 1,5 mg/dl en varones o de 1,2 a 1,4 mg/dl en mujeres, o microalbuminuria, cociente albúmina/creatinina 22-300 mg/g en varones o 31-300 mg/g en mujeres o albuminuria 30-300 mg/24 h), cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal (creatinina sérica o albuminuria/proteinuria por encima de los límites citados antes para daño renal) y enfermedad arterial periférica. También se recogieron datos acerca del tratamiento antihipertensivo como el nombre genérico de los fármacos utilizados, las dosis y el momento del día en que se administraban en 3 categorías, desayuno, comida o cena. El cuaderno de recogida de datos también incluyó los horarios de acostarse y levantarse.

La PA en la consulta se determinó siguiendo las recomendaciones de la guía 2003 de las ESH/ESC.²¹ En resumen, se realizaron 2 determinaciones en sedestación tras un periodo de 5 minutos de reposo con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado o con un aparato automático validado. El valor de referencia fue la media de las 2 medidas.

La estratificación del riesgo cardiovascular de cada paciente se realizó de forma automatizada en la base de datos siguiendo las directrices de la guía 2003 de las ESH/ESC.²¹

Definiciones de los patrones circadianos y de la variabilidad de la presión arterial

El patrón circadiano de descenso normal de la PA nocturna (patrón *dipper*) se definió como una reducción de la PA sistólica nocturna media superior al 10% con respecto a la PA sistólica diurna media. El patrón *dipper* extremo se diagnosticó cuando este porcentaje fue superior al 20%. La ausencia de descenso adecuado de la PA nocturna, patrón no *dipper*, se definió cuando la PA sistólica nocturna media fue menos del 10% menor que la PA sistólica diurna media. Cuando la PA sistólica nocturna fue más

elevada que la diurna el caso se etiquetó como riser. La variabilidad elevada de la PA se definió como una desviación estándar de la PA sistólica superior a 15 mmHg.

Análisis de los datos

Las variables cualitativas se expresan como número y porcentaje y las variables cuantitativas como media \pm desviación estándar. Las diferencias entre grupos se evaluaron utilizando el test χ^2 en el caso de las variables cualitativas y la t de Student para las cuantitativas. Las asociaciones se valoraron mediante *odds ratio* (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Un valor de $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo. El programa SPSS de Windows versión 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) se utilizó para el análisis.

Resultados

Datos generales

Como se ha comentado previamente, entre Junio de 2004 y Julio de 2005 se obtuvo una base de datos de 20.000 pacientes. Un total de 17.219 casos se consideraron válidos para el análisis. Los motivos de exclusión fueron el incumplimiento de los criterios de calidad preestablecidos para las MAPA (1.719 casos, 8,6%) o los errores en los registros del cuaderno de recogida de datos (1.062 casos, 5,3%). Los datos generales de la muestra se exponen en la Tabla 1. La edad media fue $59,3 \pm 13,1$ años y 9.082 casos (52,7%) fueron varones. El IMC medio fue $28,9 \pm 4,6$ kg/m², 7.837 casos (45,5%) presentaron sobrepeso y 6.201 (36,0%) obesidad. Se observó una prevalencia elevada de factores de riesgo concomitantes siendo los más frecuentes la edad >55 años en varones y >65 años en mujeres (8.351 casos, 48,5%), la obesidad abdominal (6.750 casos, 39,2%), la dislipemia (6.405 casos, 37,2%), y la diabetes (2.979 pacientes, 18,2%). La prevalencia de lesiones de órgano diana y de enfermedades clínicas asociadas así como los datos principales sobre el tratamiento antihipertensivo también se muestra en la Tabla 1-1.



Tabla 1-1. Características generales de los pacientes.

Variable	Resultado
<i>Características básicas</i>	
Número	20.000
Número válido para el análisis *	17.219
Edad (años)	59,3 ± 13,1
Sexo varón (%) / sexo mujer (%)	9.082 (52,7) / 8.137 (47,3)
IMC (kg/m ²)	28,9 ± 4,6
Sobrepeso (IMC 25 a <30 kg/m ²) n (%)	7.837 (45,5)
Obesidad (IMC ≥30 kg/m ²) n (%)	6.201 (36,0)
PA sistólica clínica (mmHg)	149,9 ± 17,8
PA diastólica clínica (mmHg)	88,3 ± 11,4
<i>Factores de riesgo acompañantes</i> †	
Sin otros factores de riesgo CV	2.583 (15,0)
Edad V >55 años / M >65 años	8.351 (48,5)
Enfermedad CV prematura en la familia	2.049 (11,9)
Diabetes	3.129 (18,2)
Tabaquismo	2.979 (17,3)
Dislipemia	6.405 (37,2)
Obesidad abdominal	6.750 (39,2)
<i>Lesión de órgano diana</i> †	
Hipertrofia ventricular izquierda	1.323 (7,7)
Aterosclerosis en la radiología	794 (4,6)
Daño renal	831 (4,8)
<i>Enfermedades cardiovasculares asociadas</i>	
Cardiopatía isquémica	708 (4,1)
Enfermedad cerebrovascular	678 (3,9)
Insuficiencia cardíaca	382 (2,2)
Enfermedad renal †	285 (1,7)
<i>Tratamiento antihipertensivo</i>	
Tratamiento no farmacológico (%)	5.284 (30,7)
Monoterapia (%)	4.586 (26,6)
Combinación de 2 fármacos (%)	3.877 (22,5)
Combinación de 3 fármacos (%)	2.342 (13,6)
Combinación de 4 ó más fármacos (%)	1.130 (6,6)
Número medio de fármacos antihipertensivos	1,4 ± 1,3

Las variables cuantitativas se presentan como media ± desviación estándar y las cualitativas como número y porcentaje.

* Los motivos para considerar un caso como no válido fueron defectos en los criterios de calidad preestablecidos para la MAPA (1.719, 8,6%) o errores en la recogida de datos (1.062, 5,3%).

† Las definiciones de los factores de riesgo concomitantes, de las lesiones de órgano diana y de las enfermedades cardiovasculares corresponden a la guía 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología.²¹

IMC, índice de masa corporal; CV, cardiovascular; V, varón; M, mujer.

■■■

La distribución de los pacientes según la estratificación del riesgo se muestra en la Tabla 2-1. Un total de 6.534 casos (37,9%) presentaron un riesgo añadido alto o muy alto y 10.685 (62,1%) presentaron un riesgo añadido basal o bajo-moderado. La MAPA se realizó $6,0 \pm 13,0$ días después de la determinación de la PA clínica.

Tabla 1-2. Distribución de los pacientes según la estratificación del riesgo cardiovascular.*

Grupo de riesgo	Número (%)
Riesgo basal	839 (4,9)
Riesgo añadido bajo	3.300 (19,2)
Riesgo añadido moderado	6.546 (38,0)
Riesgo añadido alto	4.154 (24,1)
Riesgo añadido muy alto	2.380 (13,8)

* La estratificación del riesgo cardiovascular se realizó siguiendo las directrices de la guía 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología.²¹

■■■

Comparación entre pacientes de riesgo bajo-moderado y riesgo alto - muy alto

Las características de los pacientes con riesgo cardiovascular bajo-moderado y riesgo alto o muy alto se exponen en la Tabla 1-3. Para realizar el análisis los pacientes con riesgo alto o muy alto se sumaron en un único grupo denominado de alto riesgo. Los pacientes de alto riesgo fueron mayores (63,8 frente a 56,6 años) y más frecuentemente varones (54,6 frente a 51,6%). En ambos grupos se observaron marcadas diferencias entre la PA clínica y la PA ambulatoria. En los casos de alto riesgo la PA fue 20,2 (PA sistólica) y 10,2 (PA diastólica) mmHg más elevada que la PA ambulatoria diurna (diferencia relativa de PA sistólica 15,3%). En los pacientes de riesgo bajo-moderado esta diferencia fue 12,7/6,6 mmHg (diferencia relativa de PA sistólica 9,6%).

El grado de control de la PA clínica (PA <140/90 mmHg) fue 12,8% en los pacientes de alto riesgo y 27,0% en el grupo de riesgo bajo-moderado. Sin embargo, el grado de control de la PA ambulatoria (PA media de 24 horas <125/80 mmHg) fue 23,7% y 36,1% respectivamente.

Las diferencias más marcadas en los componentes de la MAPA entre los pacientes de riesgo bajo-moderado y los casos de alto riesgo se observaron en la PA sistólica. La PA sistólica fue más elevada en el grupo de alto riesgo en todos los periodos de la MAPA observándose la mayor diferencia en la PA nocturna. La PA sistólica fue 6,8 mmHg más alta durante el día (diferencia relativa 5,2%) y 9,2 mmHg durante la noche

(diferencia relativa 7,8%). Los pacientes de alto riesgo también presentaron una variabilidad elevada de la PA más frecuentemente (19,4% frente a 13,7%).

Los casos de alto riesgo estaban recibiendo más tratamiento antihipertensivo que los de riesgo bajo moderado (número medio de fármacos antihipertensivos $1,9 \pm 1,3$ frente a $1,1 \pm 1,1$) (Tabla 1-3).

Tabla 1-3. Comparación entre pacientes de riesgo bajo-moderado y pacientes de riesgo alto. *

Variable	Riesgo bajo-moderado	Riesgo alto	P
Número (%)	10.685 (62,1)	6.534 (37,9)	-
Edad (años)	$56,6 \pm 13,7$	$63,8 \pm 12,1$	<0,001
Sexo varón (%)	5.516 (51,6)	3.566 (54,6)	<0,001
Número de fármacos antihipertensivos	$1,1 \pm 1,1$	$1,9 \pm 1,3$	<0,001
PAS clínica (mmHg)	$144,5 \pm 15,8$	$158,8 \pm 21,0$	<0,001
PAD clínica (mmHg)	$87,4 \pm 10,1$	$89,9 \pm 13,5$	<0,001
PAS media 24 horas (mmHg)	$128,4 \pm 13,1$	$135,8 \pm 16,2$	<0,001
PAD media 24 horas (mmHg)	$77,8 \pm 9,6$	$77,0 \pm 11,2$	<0,05
PAS media diurna (mmHg)	$131,8 \pm 13,6$	$138,6 \pm 16,6$	<0,001
PAD media diurna (mmHg)	$80,8 \pm 10,1$	$79,7 \pm 11,7$	<0,05
PAS media nocturna (mmHg)	$118,5 \pm 14,9$	$127,7 \pm 18,5$	<0,001
PAD media nocturna (mmHg)	$68,9 \pm 9,7$	$69,6 \pm 11,4$	<0,05
PA clínica <140/90 mmHg (%)	27,0	12,8	<0,001
PA 24 horas <125/80 mmHg (%)	36,1	23,7	<0,001
PA diurna <135/85 mmHg (%)	51,1	39,3	<0,001
PA nocturna <120/70 mmHg (%)	45,3	30,6	<0,001
Variabilidad elevada de PAS [†] (%)	11,9	17,0	<0,001

* La estratificación del riesgo cardiovascular se realizó siguiendo las directrices de la guía 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología.²¹ Para el análisis, los pacientes clasificados como de “riesgo basal” (839, 4,9% de la muestra de 17.219 casos) se incluyeron en el grupo de riesgo bajo-moderado. Los pacientes de riesgo alto y muy alto formaron el grupo denominado como “alto riesgo”.

Las variables cuantitativas se expresan en media \pm desviación estándar. Las variables cualitativas se expresan en número y porcentaje.

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PA, presión arterial.

[†] La definición de una variabilidad elevada de la PA sistólica fue una desviación estándar >15 mmHg.

■■■

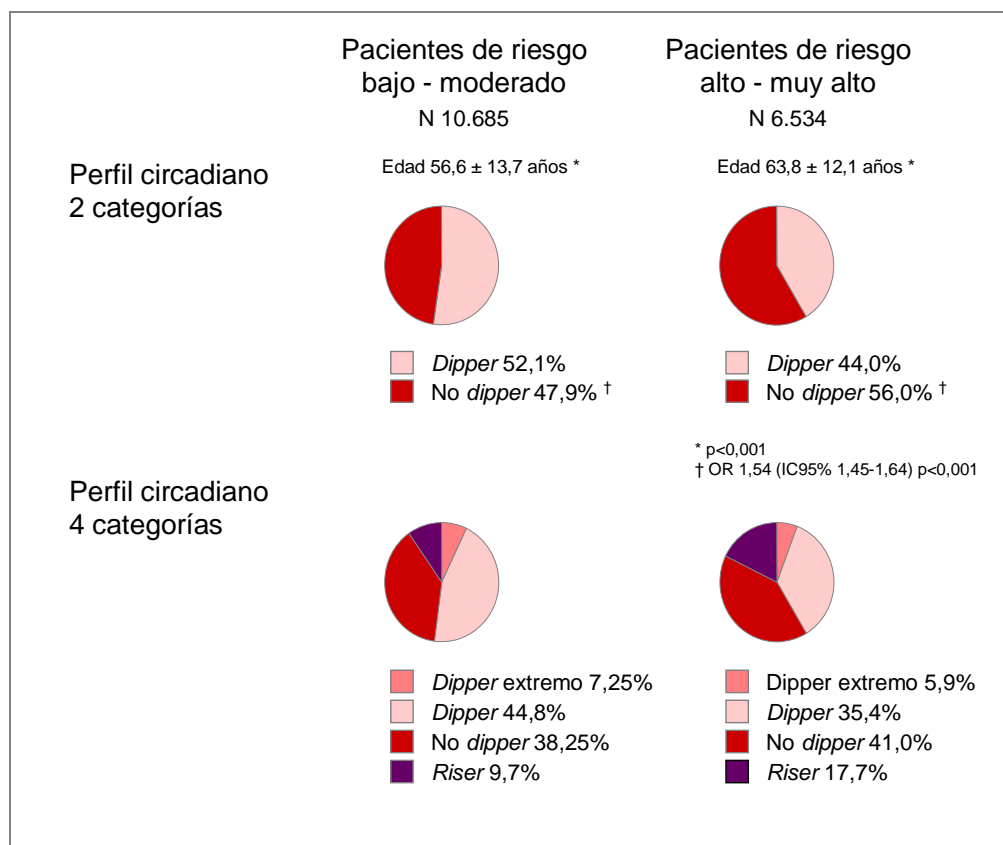
Patrón circadiano

La prevalencia de un patrón no *dipper* fue 47,9% en los casos de riesgo bajo-moderado y 58,7% en los pacientes de riesgo alto (OR 1,54; CI 95% 1,45-1,64). Las prevalencias de los patrones circadianos, tanto en la clasificación en 2 categorías como en la de 4 categorías, se exponen en la figura 1-1. Como se observa en la

clasificación de 4 categorías, la diferencia en la prevalencia del patrón no *dipper* entre los grupos de riesgo bajo-moderado y riesgo alto se debió casi exclusivamente a la diferencia de prevalencia del patrón *riser* (9,7% frente a 17,7%).

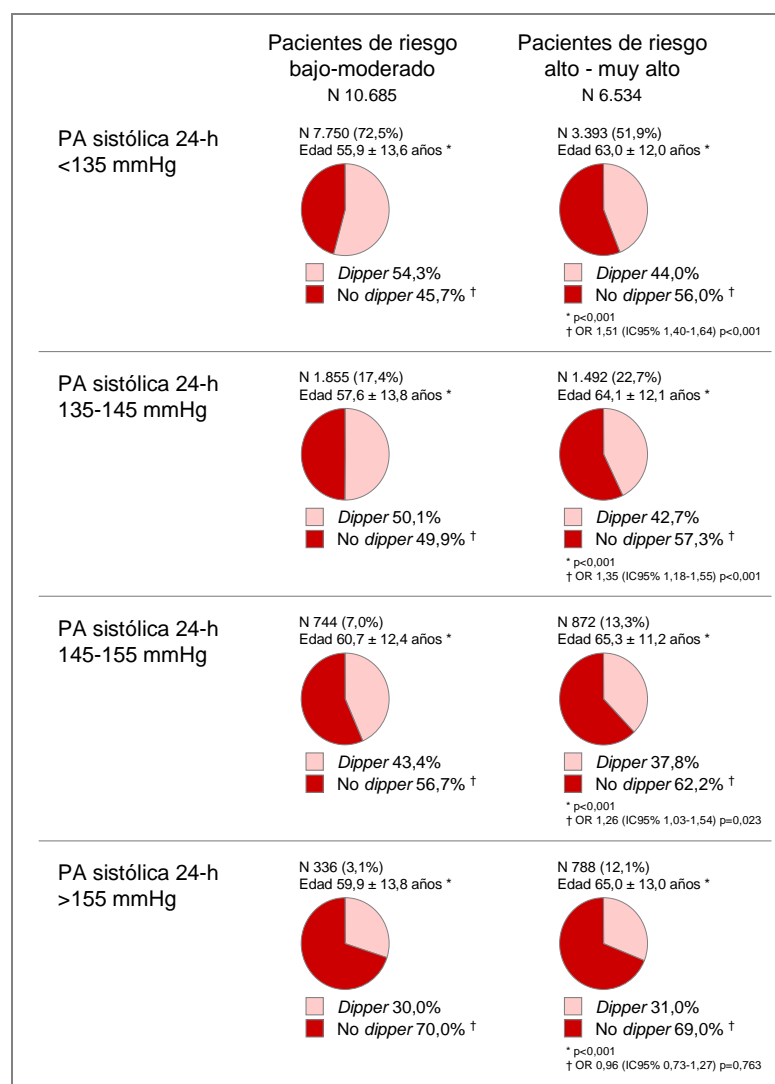
Se realizó un análisis de la prevalencia del patrón circadiano según 4 estratos de PA sistólica ambulatoria media de 24 horas (figura 1-2). En ambos grupos de pacientes la prevalencia de un patrón no *dipper* aumentó a medida que aumentaba la PA sistólica. En los pacientes de alto riesgo la prevalencia del patrón no *dipper* fue 56,0% en el estrato de PA sistólica ambulatoria <135 mmHg, 57,3% en casos con PA 135-145 mmHg, 62,2% en casos con 145-155 mmHg, y 69,0% en casos con PA sistólica media >155 mmHg. En los pacientes de riesgo bajo-moderado estas prevalencias fueron 45,7%, 49,9%, 56,7% y 70,0% respectivamente. En los niveles más bajos de PA ambulatoria los pacientes de alto riesgo presentaron una prevalencia más elevada de PA no *dipper* que los casos de riesgo menor pero en los niveles más elevados de PA ambulatoria la prevalencia del patrón no *dipper* fue similar.

Figura 1-1. Prevalencia de los perfiles circadianos en pacientes con riesgo cardiovascular bajo-moderado y en pacientes con riesgo cardiovascular alto-muy alto.



OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

Figura 1-2. Prevalencia de los perfiles circadianos en pacientes con riesgo cardiovascular bajo-moderado y en pacientes con riesgo cardiovascular alto-muy alto según 4 estratos de PA sistólica de 24 horas.



PA, presión arterial; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

■■■

Casos con presión arterial clínica grado 3

Se identificaron 1.652 pacientes con PA clínica ≥ 180 mmHg (PA sistólica) o ≥ 110 mmHg (PA diastólica) (9,6% de la muestra total, 25,3% del grupo de riesgo alto). En este grupo se observó una marcada dispersión de los valores de PA sistólica ambulatoria media de 24 horas. Más de un 80% de estos casos presentaron una PA sistólica ambulatoria <160 mmHg. Además, se observaron más pacientes con una PA

sistólica ambulatoria óptima <120 mmHg (97 casos, 5,9%) que casos con PA sistólica ambulatoria mantenida en niveles ≥ 180 mmHg (59 casos, 3,6%).

Discusión

Nuestro estudio ha evaluado por primera vez una serie de variables determinadas mediante MAPA y que han sido relacionadas con el riesgo cardiovascular en una muestra amplia de pacientes hipertensos de alto riesgo en condiciones de práctica clínica diaria. Los hallazgos principales fueron: 1) se observó una discrepancia marcada entre la PA clínica y la PA ambulatoria, especialmente en pacientes con PA grado 3 en la consulta; 2) en los pacientes de alto riesgo se detectaron los niveles más desfavorables de PA ambulatoria a pesar de recibir más tratamiento antihipertensivo; y 3) en los pacientes de alto riesgo se observó una prevalencia elevada de alteraciones del ritmo circadiano.

Las diferencias entre la PA clínica y la PA ambulatoria han constituido un hallazgo consistente en estudios previos. En nuestra serie, los pacientes de alto riesgo presentaron una PA $\approx 20/10$ mmHg más elevada en la consulta que durante el periodo de actividad de la MAPA. Los pacientes de riesgo bajo-moderado presentaron una diferencia menor de $\approx 13/7$ mmHg. Las diferencias en la PA sistólica, de 15,3% frente a 9,6% respectivamente, podrían estar relacionadas con el nivel absoluto de PA. Staessen *et al* ²⁴ describieron que los pacientes con hipertensión establecida presentaban una PA sistólica un 12,4% más elevada en la consulta y que los casos con hipertensión limítrofe tenían una PA sistólica un 9% más elevada en la consulta con respecto a las cifras ambulatorias. Sería esperable que la prevalencia de un fenómeno de bata blanca idiopático fuera similar en los pacientes de riesgo bajo-moderado y en los casos de riesgo alto. Así, la mayor diferencia entre la PA clínica y la PA ambulatoria detectada en nuestros pacientes de alto riesgo debe interpretarse con cautela. La reacción de alerta propia del fenómeno de bata blanca se ha relacionado con la activación simpática.²⁵ Los pacientes de alto riesgo, presumiblemente con una mayor disfunción vascular, podrían presentar una respuesta más desadaptada a los estímulos simpáticos y, por lo tanto, presentar un fenómeno de bata blanca más marcado. Otro parámetro que se ha relacionado con distintos estímulos es la variabilidad de la PA. En nuestra serie, la prevalencia de una variabilidad elevada de la PA fue $\approx 12\%$ en los pacientes con riesgo bajo-moderado frente a $\approx 17\%$ en los casos de alto riesgo. En los estudios que se ha evaluado el posible efecto deletéreo de la diferencia de PA entre la consulta y la MAPA o de una variabilidad elevada de la PA no se demostró una asociación independiente de estas variables con la incidencia de

eventos cardiovasculares.²⁶⁻²⁸ Se ha propuesto que estas alteraciones podrían ser marcadores de daño vascular.¹⁸

Se ha descrito que la PA desciende al repetir las tomas debido a la habituación y a la regresión a la media. En nuestro estudio la PA clínica fue la media de 2 lecturas en una única visita. La diferencia entre la PA ambulatoria y la PA clínica podría haber sido menor si se hubieran registrado más de 2 determinaciones en la consulta.²⁹

Otra consecuencia de la diferencia entre la PA clínica y la PA ambulatoria es el cambio en la estimación del grado de control de la PA. Nuestros datos demuestran que la evaluación del control en pacientes de alto riesgo mediante MAPA ofrece una visión menos desalentadora que la obtenida mediante la PA en la consulta confirmado los hallazgos previos de nuestro grupo en la muestra general de paciente hipertensos.³⁰

La prevalencia de un patrón no *dipper* fue más elevada entre los pacientes de riesgo alto que en los casos de riesgo bajo-moderado. La prevalencia más alta del patrón *riser* ($\approx 18\%$ frente a $\approx 10\%$ respectivamente) fue la principal responsable en la diferencia de patrón circadiano entre ambos grupos. Las oportunidades para comparar nuestros datos con los de otros estudios son escasas. Cuspidi *et al*¹⁵ han publicado recientemente que la prevalencia de un patrón no *dipper* fue 28,5% en casos de riesgo bajo, 32,6% en casos de riesgo moderado y 42,2% en pacientes de alto riesgo. Este estudio se basó en una serie de 580 pacientes hipertensos no tratados y se excluyeron los casos con PA clínica grado 3, diabetes o con enfermedades cardiovasculares establecidas. En nuestro estudio estas situaciones no se excluyeron y la mayoría de los pacientes ($\approx 70\%$) estaban recibiendo fármacos antihipertensivos. La edad media de nuestros casos fue 10 años mayor que la de los pacientes del citado estudio. Además, Cuspidi *et al* utilizaron una metodología de alta calidad para el diagnóstico de lesiones de órgano diana con realización sistemática de ecocardiografía, ecografía carotídea y cuantificación de la albuminuria. La mayoría de nuestros pacientes se reclutaron en Atención Primaria donde las técnicas avanzadas para la detección precoz de las lesiones de órgano diana no suelen estar disponibles. Así, nuestros pacientes de alto riesgo podrían representar a un grupo con un perfil de riesgo especialmente elevado y reflejar mejor las condiciones de práctica clínica diaria.

No ha sido descrita previamente la relación entre la PA sistólica y el ritmo circadiano consistente en una prevalencia más alta del patrón no *dipper* a medida que la PA sistólica es más elevada. En el estrato más alto de PA sistólica ambulatoria la prevalencia de un patrón no *dipper* fue $\approx 70\%$ y similar en los grupos de riesgo bajo-moderado y alto. En el otro extremo, y confirmando la influencia del riesgo global en el patrón circadiano, los pacientes de alto riesgo con los niveles más bajos de PA sistólica ambulatoria presentaron una prevalencia de PA no *dipper* más alta que la

observada en los casos de riesgo menor. La detección de pacientes no *dipper* entre los casos de riesgo alto con PA aparentemente controlada podría ser importante debido a que las alteraciones en la PA ambulatoria, especialmente durante el periodo nocturno, podrían estar relacionadas con el riesgo residual que sufren los hipertensos tratados.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones que deben ser comentadas. En primer lugar, los investigadores establecieron las indicaciones de las MAPA siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas y no mediante un protocolo estricto. Por lo tanto, no puede excluirse un sesgo de selección de casos con sospecha de hipertensión de bata blanca entre los pacientes de riesgo bajo-moderado y de casos con hipertensión mal controlada entre los pacientes de alto riesgo. Este posible sesgo podría llevar a una dicotomización más amplia de lo esperable entre ambos grupos de pacientes. En segundo lugar, el diagnóstico del perfil no *dipper* se estableció con una única MAPA de 24 horas. La reproducibilidad del patrón circadiano en un solo registro es limitada y mejorable con la repetición de la MAPA o mediante MAPA de 48 horas. Sin embargo, la aplicabilidad de estas medidas en la práctica clínica diaria o en estudios con muestras grandes es prácticamente nula. Además, los estudios que han descrito la relación entre la PA ambulatoria y la morbilidad cardiovascular se han basado habitualmente en registros únicos de 24 horas. En tercer lugar, nosotros usamos definiciones categóricas para el perfil circadiano, *dipper* / no *dipper*, y para el nivel del riesgo cardiovascular. Esta metodología puede optimizarse manejando estas variables cuantitativamente con el cociente noche/día en el caso del ritmo circadiano y con valoraciones continuas del riesgo o marcadores de lesión como la masa ventricular izquierda, la microalbuminuria o el filtrado glomerular estimado. Finalmente, nuestro estudio utilizó un diseño transversal que no permitió llevar a cabo análisis pronósticos. Sin embargo, el elevado número de pacientes incluidos hace que nuestros datos sean válidos en la evaluación de las variables de la PA obtenidas mediante MAPA y en la estimación de la prevalencia de los patrones circadianos en los hipertensos de alto riesgo.

En resumen, en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular se observó una marcada discrepancia entre los valores de PA clínica y los obtenidos mediante MAPA. También se observó una prevalencia elevada de un patrón no *dipper*. El hallazgo de este perfil circadiano también estuvo relacionado con una PA sistólica elevada. Estos resultados apoyan la recomendación de llevar a cabo un uso más amplio de la MAPA en los pacientes hipertensos de alto riesgo.

■■■

Trabajo 2

Alteraciones en la monitorización ambulatoria de la presión arterial en pacientes hipertensos con diabetes

Resumen

Objetivo. El objetivo fue evaluar las características de la MAPA en pacientes hipertensos con diabetes en comparación con pacientes hipertensos no diabéticos.

Metodología. Se llevó a cabo un análisis transversal de una base de datos de 68.045 pacientes incluidos en el Registro de MAPA de la SEH-LELHA incluido en el proyecto CARDIORISC, una red nacional de más de más de 1.200 médicos que realizan MAPA en la práctica clínica diaria en condiciones estandarizadas.

Resultados. Se identificaron 12.600 (18,5%) pacientes hipertensos con diabetes que se compararon con los pacientes no diabéticos. Los pacientes diabéticos presentaron niveles más elevados de PA sistólica en todos los periodos de la MAPA (diurno 135,4 frente a 131,8 y nocturno 126,0 frente a 121,0 mmHg; $p < 0,001$ para ambas comparaciones) pese a que estaban recibiendo más tratamiento antihipertensivo (número medio de fármacos antihipertensivos 1,71 frente a 1,3; $p < 0,001$). Los pacientes diabéticos presentaron con mayor frecuencia falta de control de la PA, sobre todo durante la noche (65,5% frente a 57,4%; $p < 0,001$). La prevalencia de un perfil circadiano no dipper fue más alta en los pacientes diabéticos (64,2% frente a 51,6%; $p < 0,001$). Por otra parte, la prevalencia de hipertensión o fenómeno de bata blanca en pacientes hipertensos diabéticos fue 33,0%.

Conclusiones. Los pacientes hipertensos diabéticos presentaron una prevalencia elevada de alteraciones en la MAPA. Las anomalías en la PA sistólica, sobre todo en el periodo nocturno y en el patrón circadiano, podrían estar relacionadas con el exceso de riesgo cardiovascular relacionado con la PA que sufre el paciente con diabetes. La utilización de la MAPA debería ampliarse en el paciente diabético.

■■■

Introducción

La HTA es muy frecuente en el paciente con diabetes y constituye un factor de riesgo principal de complicaciones cardiovasculares.³¹ La MAPA proporciona una aproximación fidedigna a los verdaderos valores de PA.¹ Distintos estudios de base poblacional o de seguimiento de pacientes han mostrado los beneficios de la MAPA en

la evaluación de las relaciones de la PA con las complicaciones cardiovasculares.^{1,32} Asimismo, varios estudios con pacientes diabéticos han demostrado la estrecha relación entre la PA ambulatoria y las complicaciones diabéticas.^{33,34} Existen evidencias acerca de esta relación en todo el espectro del *continuum* cardiorrenal del daño diabético desde la capacidad predictora de microalbuminuria de los cambios en la PA nocturna en pacientes con diabetes tipo 1³⁵ al efecto de un patrón circadiano riser en la mortalidad del diabético tipo 2.³⁶ Sin embargo, la información sobre MAPA en cohortes amplias de pacientes hipertensos con diabetes en la práctica clínica diaria es escasa. El objetivo del presente estudio fue evaluar las características de la MAPA en estos pacientes en comparación con hipertensos no diabéticos en el Registro de MAPA de la SEH-LELHA (proyecto CARDIORISC).

Métodos

El Registro de MAPA de la SEH-LELHA

La metodología del Registro de MAPA de la SEH-LELHA ha sido descrita en artículos previos.^{30,37} En resumen, más de 1.200 médicos, mayoritariamente de Atención Primaria, realizan MAPA de forma estandarizada en la práctica clínica diaria. Los médicos envían los registros de MAPA y una serie de datos clínicos a través de una plataforma en la Web (www.cardiorisc.com) y reciben un informe de resultados en tiempo real. El protocolo fue aprobado por varios Comités de Ética e Investigación Clínica de distintas Comunidades Autónomas de España y los pacientes otorgaron consentimiento informado.

Pacientes

Los criterios de inclusión fueron el diagnóstico de HTA, una edad ≥ 18 años y una indicación convencional de MAPA.²² En resumen, las indicaciones principales para realizar la MAPA fueron la sospecha de HTA de bata blanca, la valoración de la eficacia del tratamiento farmacológico, la evaluación del ritmo circadiano, la HTA resistente y la HTA de riesgo alto. El diagnóstico de HTA se estableció siguiendo las directrices de la SEH-LELHA²⁰ que siguen las de la guía de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología.²¹ En resumen, el diagnóstico de HTA se basó al menos 2 tomas de PA en al menos 2 ocasiones separadas en el tiempo con cifras $\geq 140/90$ mmHg. Los criterios de exclusión para participar en el estudio fueron una arritmia cardíaca marcadamente irregular que limite la toma de PA con aparatos automáticos oscilométricos y un perímetro de brazo >42 cm.

Técnica de la MAPA

Las MAPA se realizaron con más de 900 dispositivos Spacelabs 90207 (Spacelabs Inc., Redmond, Washington). Los monitores registraron la PA cada 20 minutos durante 24 horas. La práctica totalidad de los registros se llevaron a cabo en días laborables y se solicitó a los pacientes que mantuvieran sus actividades cotidianas. Se utilizaron manguitos de talla adulta grande para pacientes con un perímetro de brazo entre 35 y 42 cm. Los periodos diurno y nocturno se acotaron individualizadamente de acuerdo con las horas de acostarse y levantarse referidas por el paciente. Se realizaron controles de calidad para descartar los registros que no cumplieron una serie de criterios definidos con antelación que fueron: a) duración de 24 horas, b) al menos un registro de PA cada hora, c) al menos 14 registros de PA durante el periodo de actividad y d) al menos 7 registros de PA durante el periodo nocturno.^{22,38}

Variables

La información clínica se registró mediante un cuaderno de recogida de datos electrónico e incluyó edad, género, peso, talla, perímetro de la cintura, duración de la HTA, presencia de factores de riesgo cardiovascular asociados como tabaquismo, dislipemia e historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, datos de enfermedad subclínica de órgano diana y de enfermedad cardiovascular establecida y el número y tipo de fármaco antihipertensivo en caso de que el paciente estuviera recibiendo tratamiento antihipertensivo farmacológico. Las definiciones de las variables fueron las de la guía de HTA de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología.²¹ El diagnóstico de diabetes se llevó a cabo siguiendo las directrices de la *American Diabetes Association* al tener una glucemia basal ≥ 126 mg/dl, una glucemia a las 2 horas de un test de sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/dl, o una glucemia aleatoria ≥ 200 mg/dl con síntomas.³¹ La PA clínica se midió siguiendo las directrices de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología.²¹ En resumen, se realizaron 2 determinaciones de PA en sedestación tras 5 minutos de reposo con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado o con un dispositivo automático oscilométrico validado. Se utilizaron manguitos de talla adulta grande para pacientes con un perímetro de brazo entre 35 y 42 cm. El valor de referencia fue la media de las 2 determinaciones.

Definiciones de control

La PA clínica se consideró como controlada cuando el valor de referencia fue $<140/90$ mmHg. La PA ambulatoria se consideró controlada cuando los valores de PA media diurna fueron $<135/85$ mmHg, los valores de PA media nocturna fueron $<120/70$ mmHg y los valores de PA media de 24 horas fueron $<130/80$ mmHg.³⁸ Los valores

umbral de PA clínica y de PA media diurna se utilizaron para establecer los diagnósticos de HTA clínica aislada (bata blanca) o HTA resistente en la consulta (PA clínica $\geq 140/90$ mmHg y PA ambulatoria diurna $< 135/85$ mmHg) y de HTA enmascarada o control aislado en la consulta (PA clínica $< 140/90$ mmHg y PA ambulatoria $\geq 135/85$ mmHg. Se realizó un análisis paralelo para valores umbral en la consulta $< 130/80$ mmHg y de PA ambulatoria diurna $< 125/75$ mmHg.

Definiciones de los patrones circadianos

El patrón circadiano normal o *dipper* se diagnosticó cuando el descenso nocturno de la PA sistólica, con respecto al periodo diurno, se encontraba entre el 10 y el 20%. Cuando la reducción era $> 20\%$ el perfil circadiano se definió como *dipper* extremo. El patrón no *dipper* se definió cuando la reducción nocturna estaba atenuada entre el 0 y el 10% y el perfil *riser* se diagnosticó cuando la PA media sistólica nocturna fue superior a la diurna. El patrón circadiano también se evaluó cuantitativamente mediante el cociente noche/día (*night-to-day ratio*).

Análisis de los datos

Las variables cualitativas se expresan como número y porcentaje y las variables cuantitativas como media (error o desviación estándar). Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba χ^2 , en el caso de variables cualitativas, y mediante el test t de Student en el caso de variables cuantitativas. Se llevaron a cabo ajustes en las variables numéricas para la edad, género, índice de masa corporal y presencia de enfermedad cardiovascular establecida mediante MANOVA. Las variables categóricas también se ajustaron para los citados factores de confusión mediante regresión logística múltiple. Un valor $p < 0,05$ se consideró como de significado estadístico. Todos los análisis lo fueron de 2 colas. El programa SPSS para Windows versión 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) se utilizó para el análisis estadístico.

Resultados

Las características básicas de los pacientes incluidos en la base de datos se han publicado previamente.^{30,37} En resumen, los pacientes presentaron una edad media de 58,5 años, un porcentaje de varones del 53,1%, una prevalencia alta de sobrepeso y obesidad (45,1% y 35,8% respectivamente) y de otros factores de riesgo cardiovascular asociados y una prevalencia relativamente baja de enfermedad cardiovascular establecida.

Los datos clínicos de la comparación entre pacientes con o sin diabetes se exponen en la Tabla 2-1. Los pacientes diabéticos, con respecto a los no diabéticos, presentaron una edad más alta y prevalencias más altas de sexo masculino, de

factores de riesgo cardiovascular asociados y de enfermedad cardiovascular establecida. Los pacientes diabéticos estaban recibiendo un número medio de fármacos antihipertensivos más alto.

Tabla 2-1. Comparación entre pacientes diabéticos y no diabéticos. Características generales.

Variable	Pacientes con diabetes	Pacientes sin diabetes	Significado ¹
<i>Características básicas</i>			
Número	12.600	55.445	
Edad (años)	63,8 ± 11,5	57,3 ± 14,1	<0,001
Sexo masculino (%)	55,4	52,6	<0,001
Duración de la HTA (años)	7,20 ± 8,01	5,57 ± 6,84	<0,001
IMC (kg/m ²)	30,1 ± 4,92	28,6 ± 4,52	<0,001
Sobrepeso, IMC 25 a <30 kg/m ² (%)	40,6	46,2	<0,001
Obesidad, IMC ≥30 kg/m ² (%)	47,0	33,3	<0,001
Glucemia basal (mg/dl)	142,4 ± 43,2	97,2 ± 14,2	<0,001
<i>Factores de riesgo CV asociados ²</i>			
Enfermedad CV prematura familiar (%)	13,3	12,6	0,045
Tabaquismo (%)	14,2	17,3	<0,001
Dislipemia (%)	59,3	33,2	<0,001
Obesidad abdominal (%)	52,0	39,3	<0,001
<i>Lesión de órgano diana ²</i>			
Cualquier lesión de órgano diana (%)	25,0	10,9	<0,001
<i>Enfermedad CV establecida ²</i>			
Cardiopatía isquémica (%)	11,3	4,6	<0,001
Enfermedad cerebrovascular (%)	6,5	3,4	<0,001
Insuficiencia cardíaca	3,3	1,5	<0,001
Enfermedad renal (%)	3,8	1,3	<0,001
Al menos una enfermedad CV (%)	21,6	9,9	<0,001
<i>Tratamiento antihipertensivo</i>			
Tratamiento no farmacológico (%)	21,0	39,5	<0,001
Monoterapia (%)	20,0	23,4	<0,001
Combinación de 2 fármacos (%)	25,1	20,2	<0,001
Combinación de 3 fármacos (%)	20,2	11,4	<0,001
Combinación de ≥4 fármacos (%)	13,6	5,6	<0,001
Número medio de fármacos	1,71 ± 1,43	1,25 ± 1,27	<0,001
<i>Tipo de fármaco antihipertensivo</i>			
IECA (%)	21,7	10,0	<0,001
ARA II (%)	28,8	16,1	<0,001
Diuréticos (%)	40,0	26,5	<0,001
Calcioantagonistas (%)	26,7	14,7	<0,001
Beta-bloqueantes (%)	19,7	16,4	<0,001
Alfa-bloqueantes (%)	10,4	4,9	<0,001
Otros (%)	1,0	0,5	<0,001

Las variables cuantitativas se presentan como media ± error estándar y las cualitativas como porcentajes.

¹ Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba Chi² para las variables cuantitativas y la prueba t de Student para las variables cuantitativas. Las variables numéricas se ajustaron para la edad, el sexo y el IMC mediante MANOVA y las variables categóricas se ajustaron para la edad, el sexo y el IMC mediante regresión logística múltiple.

² Las definiciones de los factores de riesgo CV asociados y de las enfermedades CV establecidas fueron las de las guías sobre HTA de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología.²¹

HTA, hipertensión arterial; IMC, índice de masa corporal; CV, cardiovascular; IECA, inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina; ARA II, antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En la Tabla 2-2 se exponen los datos sobre los niveles de PA en la consulta y en la MAPA. Con respecto a los pacientes no diabéticos, los pacientes con diabetes presentaron una PA sistólica clínica más elevada y una PA diastólica más baja. Los niveles de PA sistólica en la MAPA también fueron más elevados en los pacientes diabéticos en todos los periodos siendo la diferencia más acusada durante el periodo nocturno. Así, la falta de control de la PA diurna (51,5% frente a 49,0%) y de la PA nocturna (65,5% frente a 57,4%) fue más frecuente en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos.

Tabla 2-2. Comparación entre pacientes diabéticos y no diabéticos. Datos sobre la PA clínica y la PA en la MAPA.

Variable	Pacientes con diabetes n 12.600	Pacientes sin diabetes n 55.445	Significado *
PA clínica sistólica BP (mmHg)	151,0 ± 20,8	147,7 ± 19,0	<0,001
PA clínica diastólica (mmHg)	84,4 ± 12,6	86,7 ± 12,4	<0,001
PA sistólica diurna (mmHg)	135,4 ± 15,9	131,8 ± 14,6	<0,001
PA diastólica diurna (mmHg)	76,6 ± 10,4	79,0 ± 10,8	<0,001
PA sistólica nocturna (mmHg)	126,0 ± 18,2	121,0 ± 15,9	<0,001
PA diastólica nocturna (mmHg)	67,4 ± 10,4	68,6 ± 10,4	<0,001
PA sistólica 24 horas (mmHg)	133,0 ± 15,7	129,0 ± 14,2	<0,001
PA diastólica 24 horas BP (mmHg)	74,2 ± 9,9	76,3 ± 10,3	<0,001
PA clínica ≥140/90 mmHg (%)	79,7	76,7	<0,001
PA diurna ≥135/85 mmHg (%)	51,5	49,0	<0,001
PA nocturna ≥120/70 mmHg (%)	65,5	57,4	<0,001
PA 24 horas BP ≥130/80 mmHg (%)	40,7	44,6	<0,001

Las variables cuantitativas se presentan como media ± error estándar y las cualitativas como porcentajes.

* Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba Chi² para las variables cuantitativas y la prueba t de Student para las variables cuantitativas. Las variables numéricas se ajustaron para la edad, el sexo y el IMC mediante MANOVA y las variables categóricas se ajustaron para la edad, el sexo y el IMC mediante regresión logística múltiple.

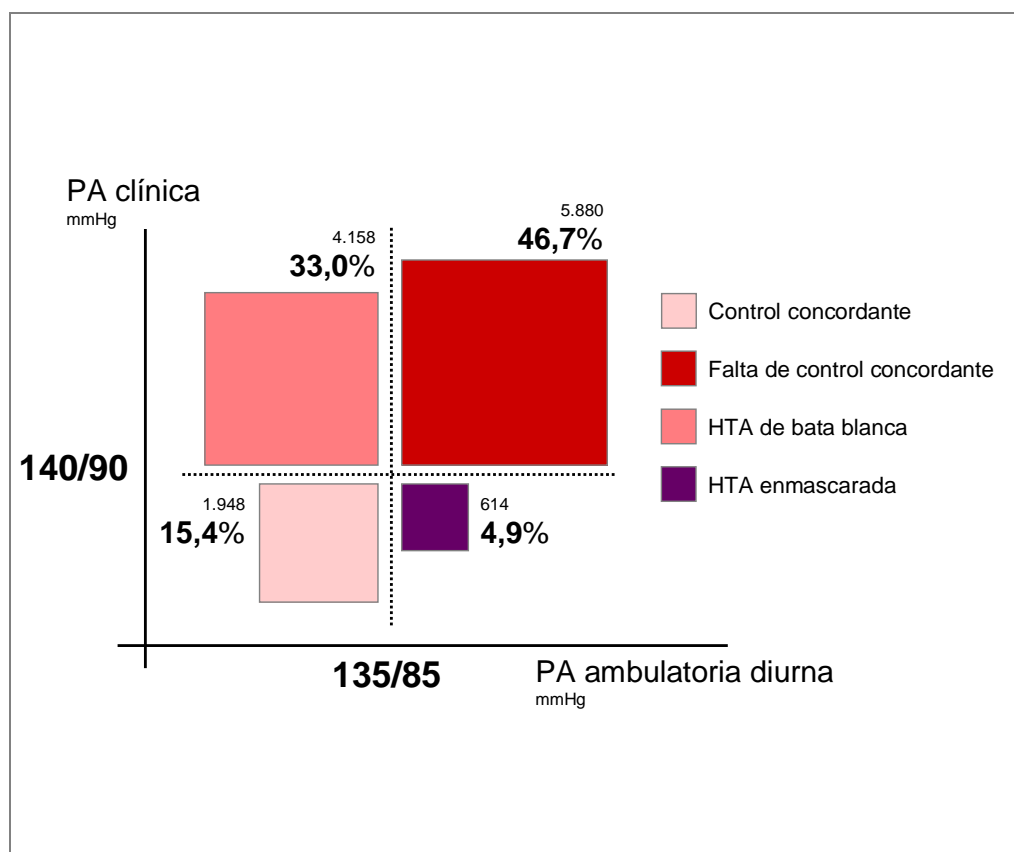
PA, presión arterial; MAPA, monitorización ambulatoria de la presión arterial; IMC, índice de masa corporal.

■■■

En la figura 1-1 se muestra la distribución de los pacientes diabéticos según la PA clínica y la PA ambulatoria diurna. Aproximadamente un 15% de los pacientes presentaron control concordante de la PA clínica y de la PA ambulatoria y cerca de un 50% presentaron falta de control tanto de la PA clínica como de la PA ambulatoria. La prevalencia de control *office resistant* (HTA de bata blanca) fue 33,0% y la de control aislado en la consulta (HTA enmascarada) fue 4,9%. Cuando esta figura se analizó

con los valores umbral de 130/80 mmHg para la PA clínica y 125/75 mmHg para la PA ambulatoria diurna las prevalencias de control concordante, falta de control concordante, HTA de bata blanca y HTA enmascarada fueron 3,7%, 77,6%, 15,4% y 3,3% respectivamente.

Figura 2-1. Distribución de 12.600 pacientes hipertensos diabéticos según la PA clínica y la PA ambulatoria diurna.



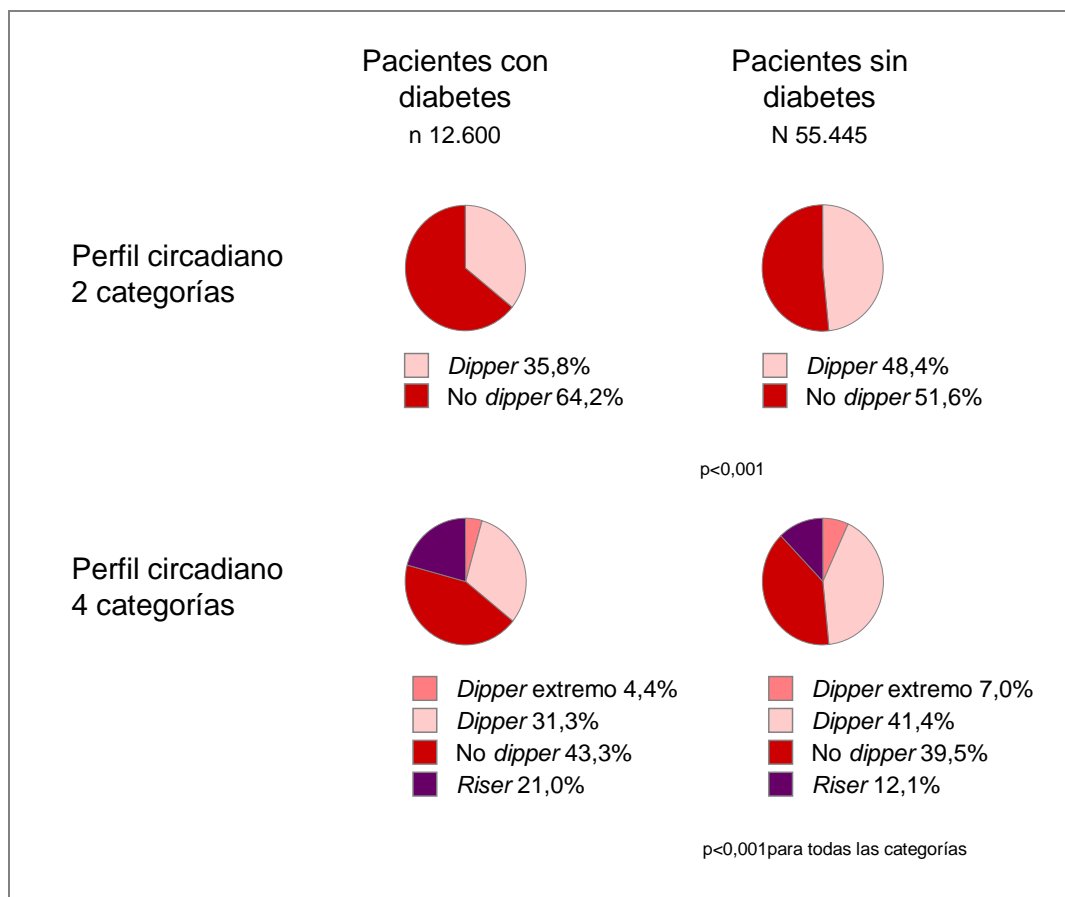
El término “bata blanca” se refiere a la HTA clínica aislada en pacientes no tratados y al control *office resistant* en los tratados. La falta de control concordante se refiere a la HTA verdadera en pacientes no tratados. La HTA enmascarada se refiere al control aislado en la consulta en pacientes tratados.

PA, presión arterial.

■■■

En la figura 2-2 se muestran las prevalencias de los perfiles circadianos. En los pacientes diabéticos la prevalencia de un perfil no *dipper* fue 64,2% mientras que en pacientes no diabéticos fue 51,6%. Esta diferencia se relacionó fundamentalmente con la prevalencia del perfil *riser*. Tal y como se muestra en la figura de la distribución en 4 categorías, un 21% de los pacientes diabéticos presentaron un perfil *riser*.

Figura 2-2. Prevalencia de los perfiles circadianos en pacientes diabéticos y no diabéticos.



Se realizaron sub-análisis de los perfiles circadianos según la presencia o no de obesidad y de enfermedad cardiovascular establecida. En la Tabla 2-3 se expone el cociente noche/día (*night-to-day ratio*) de la PA sistólica de todos estos subgrupos.

Tabla 2-3. Comparación del cociente noche/día (*night-to-day ratio*) de la presión arterial sistólica entre pacientes hipertensos con y sin diabetes según la presencia o ausencia de obesidad y de enfermedad cardiovascular establecida.

	Diabéticos	No diabéticos	P
<i>Comparación según situación del IMC</i>			
IMC $\geq 30,0$ kg/m ²	0,936 \pm 0,090	0,916 \pm 0,083	<0,001
IMC <30,0 kg/m ²	0,933 \pm 0,090	0,904 \pm 0,087	<0,001
	P diabéticos obesos vs no obesos = 0,136	P no diabéticos obesos vs no obesos <0,001	
<i>Comparación según la presencia o ausencia de enfermedad CV</i>			
Con enfermedad CV	0,956 \pm 0,094	0,924 \pm 0,088	<0,001
Sin enfermedad CV	0,941 \pm 0,094	0,904 \pm 0,084	<0,001
	P diabéticos con vs sin enfermedad CV <0,001	P no diabéticos con vs sin enfermedad CV <0,001	

Cociente noche/día expresado en media \pm desviación estándar. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba t de Student.

IMC, índice de masa corporal; CV, cardiovascular.

■■■

Discusión

Este estudio constituye, muy probablemente, el análisis más amplio hasta la actualidad de MAPA en pacientes hipertensos diabéticos. Los resultados principales fueron que más del 50% de los pacientes presentaron una PA ambulatoria diurna no controlada y que en 2 de cada 3 casos se observó HTA nocturna o una alteración del ritmo circadiano normal. Uno de cada 5 diabéticos hipertensos presentó un perfil *riser*. Estas alteraciones fueron más frecuentes en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Por otra parte, un 33% de los pacientes diabéticos presentó HTA o fenómeno de bata blanca.

La evaluación del grado de control de la HTA mediante MAPA ofrece unos resultados mejores que la realizada mediante la medida de la PA en la consulta.³⁰ En este estudio, un 20,3% de los pacientes diabéticos presentó niveles de PA clínica <140/90 mmHg mientras que un 48,5% tenía una PA con una PA ambulatoria no controlada fue enorme. Casi un 52% de los casos presentó una PA diurna $\geq 135/85$ mmHg y 2 de

cada 3 pacientes presentó HTA nocturna. Cuando se aplicó un umbral de control más estricto (PA ambulatoria diurnal $<125/75$ mmHg la falta de control fue superior al 80%. En un trabajo previo, nuestro grupo había observado un peor control durante la noche frente al control diurno entre pacientes hipertensos de alto riesgo.³⁷ Los pacientes diabéticos incluidos en el presente análisis presentaron, como en otros muchos estudios, un perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable que el de los pacientes no diabéticos habiéndose sugerido que un cociente noche/día de la PA elevado sería un marcador de daño o enfermedad vascular.³⁹ Además, el manejo convencional de la HTA, basado en la medida de la PA en la consulta, podría llevar a niveles más elevados de control durante el periodo de actividad con respecto al periodo nocturno. Esta posibilidad se ha relacionado con el hecho de que muchos fármacos antihipertensivos no presentarían una eficacia completa durante un periodo de 24 horas.⁴⁰

La mayor falta de control de la PA ambulatoria en los pacientes diabéticos con respecto a los no diabéticos se observó pese a que los pacientes diabéticos estaban recibiendo más tratamiento antihipertensivo. Un mayor daño vascular, clínico o subclínico, podría justificar la paradoja aparente de recibir un tratamiento antihipertensivo más intenso para obtener un peor control de la HTA. El tratamiento farmacológico precoz, incluso cuando la PA esté en el rango normal-alto, como se ha recomendado en las guías sobre el manejo de la HTA,²¹ podría aumentar la probabilidad de obtener un control adecuado de la PA mediante la prevención primaria del daño vascular subclínico.

Una de las indicaciones principales de la MAPA es el estudio del fenómeno de bata blanca.^{1,20-22,38} En nuestra serie, la prevalencia de HTA de bata blanca (HTA clínica aislada en sujetos no tratados o control resistente en la consulta, *office resistant control* en la literatura en inglés) fue 33%. La prevalencia de HTA de bata blanca en otros estudios con pacientes diabéticos ha oscilado entre el 14% y el 51%.⁴¹ Esta disparidad entre estudios puede deberse a diferencias de metodología desde los criterios de inclusión hasta las definiciones de la HTA de bata blanca. Los estudios acerca del pronóstico de esta entidad en pacientes diabéticos ofrecen resultados aparentemente en conflicto. Mientras que en un seguimiento de 4 años no se observó un peor pronóstico de la HTA de bata blanca frente a la normotensión,⁴² un análisis transversal describió que los diabéticos con HTA de bata blanca presentaban un riesgo más elevado de retinopatía y nefropatía que los normotensos verdaderos.⁴¹ Estas diferencias probablemente reflejen que la HTA de bata blanca conlleva un pronóstico más favorable que la HTA sostenida pero peor que la normotensión verdadera.

El fenómeno de la bata blanca debe interpretarse con cautela en los pacientes diabéticos debido a que la mayoría de los estudios han utilizado, al igual que el presente análisis, la definición estándar de una PA en consulta $\geq 140/90$ mmHg y una PA ambulatoria diurna $< 135/85$ mmHg. El objetivo clásico en el manejo del hipertenso diabético es una PA clínica $< 130/80$ mmHg pero un objetivo paralelo de PA ambulatoria no existe. Además, el objetivo clínico clásico ha sido cuestionado en un documento de reevaluación de expertos de la Sociedad Europea de Hipertensión.⁴³ Con respecto a la PA ambulatoria, los niveles definidos como óptimos por un documento de la *American Heart Association* sobre medida de la PA³⁸ podrían servir como objetivos en el paciente diabético en espera de datos específicos.

La prevalencia de HTA enmascarada en nuestro estudio fue baja debido, fundamentalmente, a que los criterios de inclusión fueron el diagnóstico previo de HTA y una indicación establecida de MAPA. La prevalencia de HTA enmascarada en series que han evaluado diabéticos normotensos ha sido 25-50%⁴⁴⁻⁴⁷ o $> 40\%$ en hipertensos diabéticos con control adecuado de la PA clínica.⁴⁸ Estos estudios han indicado que el pronóstico de la HTA enmascarada confiere un pronóstico desfavorable por lo que la evaluación de la PA ambulatoria podría estar indicada en los pacientes diabéticos normotensos⁴⁶ y en casos con HTA tratada y controlada en la consulta.

La prevalencia de alteraciones en el ritmo circadiano de la PA fue notablemente elevada en nuestra serie de diabéticos hipertensos. Dos de cada 3 pacientes fueron no *dippers* y el perfil más desfavorable de una PA no dipper, el patrón *riser*, se detectó en un 21% del total de los pacientes. La condición de diabetes parece conferir un mecanismo clave en el perfil circadiano de la PA. Como se ha expuesto en la Tabla 2-3, los pacientes diabéticos presentaron un cociente noche/día de PA sistólica desfavorable independientemente de la presencia de obesidad o de enfermedad cardiovascular establecida, dos situaciones bien reconocidas como causa de alteración del patrón circadiano de la PA. Además, en los pacientes diabéticos no obesos o sin enfermedad cardiovascular clínica se observó un cociente noche/día de PA sistólica más elevado que en los hipertensos no diabéticos obesos y en los hipertensos no diabéticos con enfermedad cardiovascular respectivamente. Los pacientes diabéticos presentaron un perfil de riesgo cardiovascular más deletéreo que los hipertensos no diabéticos como se ha expuesto en la Tabla 2-1. En nuestra experiencia, la carga de riesgo cardiovascular ha sido un determinante principal de la alteración del ritmo circadiano de la PA.^{49,50} La contribución de la ausencia de un descenso nocturno adecuado de la PA es controvertida en los estudios con pacientes diabéticos. Los niveles absolutos de PA ambulatoria y, particularmente, los niveles absolutos de PA ambulatoria nocturna podrían tener un mayor impacto como

predictores de daño vascular que el estado *dipper* / no *dipper*.⁵¹⁻⁵³ Sin embargo, en un estudio reciente se observó que los pacientes diabéticos con un perfil *riser* sufrieron una mortalidad del 88% durante un seguimiento de 9 años mientras que esta cifra en los pacientes no *riser* fue 45%.³⁶

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, el diseño transversal impide desarrollar conclusiones pronósticas pero el elevado número de pacientes analizados permite que los datos sean válidos para evaluar la prevalencia de las alteraciones de la PA ambulatoria en hipertensos diabéticos. En segundo lugar, y respecto a la determinación de la PA clínica, se utilizaron únicamente 2 lecturas en una visita única. Más lecturas de la PA en la consulta llevan a niveles más bajos de PA clínica debido al efecto de habituación y de regresión a la media. Este proceder podría cambiar únicamente los resultados sobre las prevalencia de HTA de bata blanca y de HTA enmascarada. Los datos acerca del control de la PA ambulatoria y de los perfiles circadianos no cambian según la metodología empleada para medir la PA clínica. En tercer lugar, no dispusimos de información acerca del control de la diabetes, p.ej. niveles de hemoglobina A1c, y el control metabólico puede jugar un papel en el control de la PA. En cuarto lugar, el criterio de inclusión 'indicación convencional de la MAPA' pudo ocasionar un sesgo de sobrestimación de la HTA de bata blanca y de infraestimación de la HTA enmascarada. En quinto lugar, la reproducibilidad del patrón circadiano en la MAPA de 24 horas es limitada pero la aplicación de MAPA de 48 horas o de MAPA repetida para optimizar la calidad de los datos es difícilmente utilizable en estudios de gran escala. Además, en los estudios en los que se ha demostrado la relación entre la PA ambulatoria y la morbimortalidad cardiovascular se ha utilizado, mayoritariamente, una única MAPA de 24 horas. A pesar de todas las limitaciones comentadas, nuestros datos son válidos para la evaluación de la prevalencia de alteraciones en la MAPA en hipertensos diabéticos debido, fundamentalmente, al elevado tamaño muestral.

En conclusión, los pacientes diabéticos hipertensos presentaron una prevalencia elevada de trastornos en la MAPA. Las alteraciones en la PA sistólica, sobre todo en la PA nocturna, y las alteraciones en el perfil circadiano podrían estar relacionadas con el exceso de riesgo cardio-renal del paciente diabético. Estas observaciones avalan la recomendación de un uso más amplio de la MAPA en la evaluación del paciente diabético.

Trabajo 3

Monitorización ambulatoria de la presión arterial en la enfermedad renal crónica

Resumen

El papel del riñón en la HTA y la repercusión de ésta en el primero han sido ilustrados con el clásico *villano y víctima*. La HTA causa daño renal, las enfermedades renales cursan, en general, con cifras elevadas de PA y el control de la HTA constituye la base de la prevención renal primaria y secundaria. Todos estos conceptos se basan en la determinación clásica de la PA en la consulta. Sin embargo, esta técnica está sujeta a errores de estimación, fundamentalmente de sobreestimación, de la PA real. La MAPA constituye en la actualidad un *gold standard* en la valoración no invasiva de la PA. Esta técnica evita la sobreestimación de la PA derivada de la reacción de alerta en la consulta (bata blanca), ofrece la oportunidad de valorar promedios de muchas determinaciones que correlacionan con el daño orgánico mejor que la toma casual y permite la evaluación cuantitativa y cualitativa de la PA nocturna. En los últimos años se han publicado diversos estudios con datos específicos que establecen que la relación de la PA ambulatoria del paciente renal con las complicaciones de la enfermedad es más estrecha que la derivada de la PA determinada en la consulta.



Introducción

La relación entre la PA y el pronóstico vital individual y colectivo es estrecha debido a que la elevación de la PA desde niveles óptimos constituye la principal causa de muerte a través de la enfermedad cardiovascular. El impacto en la salud pública de esta relación se basa en la elevada prevalencia de HTA. La prevalencia de HTA en España en adultos se sitúa entre el 35% y el 40% y se aproxima al 70% en mayores de 60 años.⁵⁴ En el caso concreto de la enfermedad renal crónica (ERC) las relaciones entre ésta y la HTA ofrecen múltiples vertientes: 1) es probable que la causa última de la HTA esencial radique en el riñón, 2) la HTA produce daño renal, 3) una de las principales manifestaciones de la ERC es la HTA, y 4) el control adecuado de la HTA constituye la base de la prevención primaria y secundaria de la ERC.⁵⁵ Los conocimientos sobre todos estos hechos se basan mayoritariamente en la

determinación de la PA en la consulta o PA casual. Sin embargo, esta técnica se lleva a cabo, en general, de forma poco fiable y con escaso cumplimiento de las recomendaciones.⁵⁶ En los últimos años se ha llamado la atención acerca de que la medida de la PA sigue basándose en la mayoría de los casos en una técnica decimonónica sometida a numerosas imprecisiones.⁵⁷

Técnicas de medida de la presión arterial

La determinación de la PA en la práctica clínica diaria se realiza mediante 3 técnicas indirectas no invasivas: 1) la toma en la consulta (PA clínica o casual), 2) la automedida domiciliar de la PA (AMPA) y la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA). En la Tabla 3-1 se expone una comparación de ventajas e inconvenientes de estas tres técnicas.¹ La presente revisión se dedica a la MAPA.

Tabla 3-1. Utilidad de las técnicas de medida de la presión arterial en la evaluación de las variables relacionadas.

Variable	PA clínica	AMPA	MAPA
PA real o “verdadera”	Dudosa	Sí	Sí
PA nocturna	No	No	Sí
Ritmo circadiano	No	No	Sí
Perfil <i>dipper</i> / no <i>dipper</i>	No	No	Sí
Incremento matutino de la PA	No	Dudosa	Sí
Duración del efecto de los fármacos	No	Sí	Sí
Variabilidad de la PA	No	Dudosa	Sí
Coste	Mínimo	Escaso *	Eficaz [†]

PA, presión arterial; AMPA, automedida de la presión arterial; MAPA, monitorización ambulatoria de la presión arterial.

* El coste de la AMPA es escaso para el sistema sanitario pues habitualmente se deriva al paciente. [†] El coste de la implantación de la MAPA es elevado pero resulta coste/eficaz a corto-medio plazo en relación fundamentalmente con ahorro farmacéutico.

Modificada de Pickering TG *et al.*¹



Monitorización ambulatoria de la presión arterial

El desarrollo de técnicas de medida de la PA ambulatoria se basa en las limitaciones de la toma de la PA clínica. La imprecisión de la medida clásica de la PA tiene tres determinantes fundamentales: 1) la PA presenta una variabilidad marcada de tal forma que la reproducibilidad de una determinación aislada es escasa, 2) existe una reacción de alerta ante la exploración en ambiente sanitario (el denominado “efecto de bata

blanca”) que puede conllevar una sobreestimación de los niveles de PA, y 3) la técnica de medida de la PA mediante esfigmomanómetros clásicos está sometida a numerosas fuentes potenciales de error.

La MAPA constituye en la actualidad el *gold standard* de la evaluación no invasiva de la PA. Las indicaciones establecidas de la MAPA se exponen en la Tabla 3-2,⁵⁸ aunque la recomendación de un uso más amplio de la técnica es creciente.^{57,59} La superioridad de la PA ambulatoria frente a la PA clínica como factor predictivo de complicaciones cardiovasculares ha sido demostrada tanto en observaciones poblacionales como en estudios con pacientes hipertensos.^{1,38,59} Los valores umbral de normalidad de la PA ambulatoria en los distintos periodos de la MAPA se exponen en la Tabla 3-3.³⁸

Tabla 3-2. Indicaciones de monitorización ambulatoria de la presión arterial.

- Sospecha de HTA clínica aislada (“bata blanca”)
- Sospecha de HTA enmascarada
- HTA resistente
- Variabilidad elevada de la PA clínica
- Sospecha de episodios de hipotensión, especialmente en pacientes mayores y diabéticos
- Valoración de HTA en el embarazo

Tomada de Mancia G *et al.*⁵⁸

Tabla 3-3. Valores umbral de presión óptima y normal en la monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Periodo	PA optima*	PA normal*
PA diurna (actividad)	<130/80	<135/85
PA nocturna (reposo)	<115/65	<120/70
PA 24 horas	<125/75	<130/80

PA, presión arterial.

* Valores de PA en mmHg.

Tomada de Pickering TG *et al.*³⁸

■■■

Disparidad entre presión arterial clínica y presión arterial ambulatoria

La diferencia entre la PA clínica y la PA constituye una de las variables ofrecidas por la MAPA de mayor trascendencia clínica y epidemiológica. Las diferencias de PA entre las cifras obtenidas en la consulta y las ambulatorias conllevan la clasificación de los

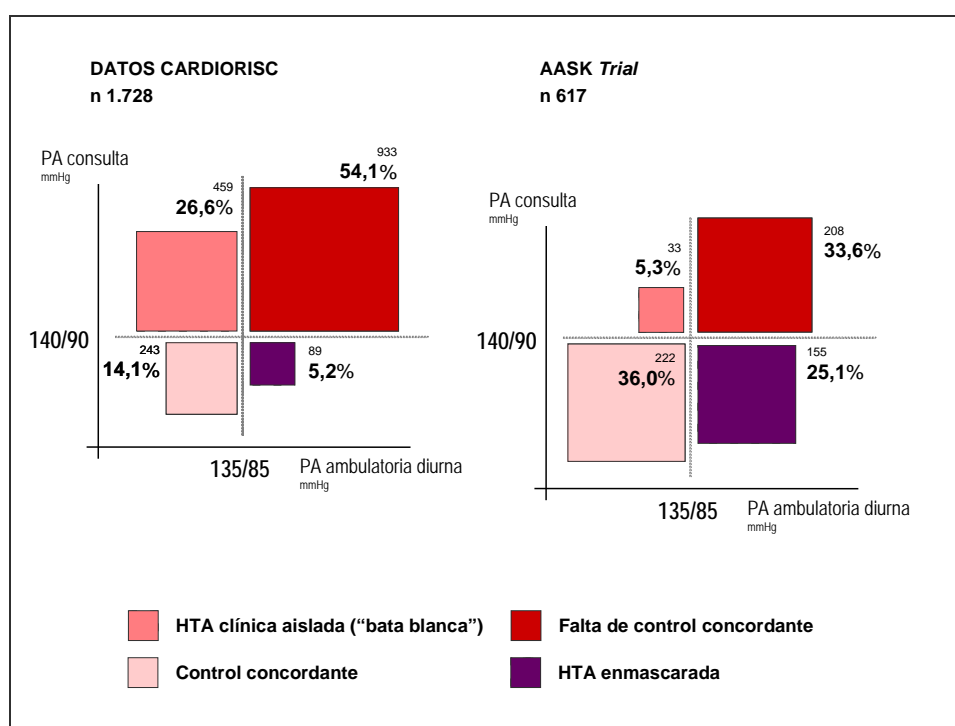
pacientes en 4 grupos según la PA esté controlada o no con uno u otro sistema de medida. La HTA clínica aislada o falso mal control en la consulta (“bata blanca”) es la entidad consistente en valores elevados de PA en la consulta y normotensión ambulatoria. Su prevalencia, dependiendo de la definición que se utilice y la población que se evalúe, oscila entre el 15% y el 30%.⁶⁰ En pacientes hipertensos con enfermedad renal incluidos en el proyecto Cardiorisc la prevalencia de este fenómeno (PA clínica $\geq 140/90$ mmHg y PA ambulatoria diurna $<135/85$ mmHg) fue 26,6%.⁶¹ La concordancia entre la PA clínica y la PA ambulatoria en la valoración del control o falta de control de la HTA se observa en 2/3 de los pacientes mientras que en uno de cada 3 casos la PA clínica ocasiona un error de estimación.³⁰ Este hecho puede tener una trascendencia epidemiológica muy significativa pues la estimación acerca del grado de control de la HTA en la población puede ser el doble cuando se evalúa mediante MAPA con respecto a la estimación mediante la PA casual.³⁰

La MAPA también puede descubrir un control aislado en la consulta o HTA enmascarada (PA clínica $<140/90$ mmHg y PA ambulatoria diurna $\geq 135/85$ mmHg o PA ambulatoria media de 24 h $\geq 130/80$ mmHg). La prevalencia de este fenómeno varía notablemente dependiendo de la situación que se evalúe. Cuando la evaluación se realiza desde la indicación clásica de la MAPA (habitualmente descartar HTA o fenómeno de “bata blanca”), la mayoría de los pacientes presentan HTA clínica no controlada y la disparidad entre PA clínica y PA ambulatoria más prevalente corresponde a la HTA clínica aislada o “bata blanca”. Sin embargo, cuando la evaluación se lleva a cabo en una población con un alto grado de control de la PA clínica la disparidad entre las cifras clínicas y las ambulatorias más frecuente es la HTA enmascarada. En la figura 3-1 se representan estos hallazgos en los pacientes con HTA y enfermedad renal del proyecto Cardiorisc (parte izquierda) y en un muestra de los pacientes del *African American Study Kidney Disease* (AASK)⁶² en los que se realizó una MAPA antes de la aleatorización. Como puede observarse, la disparidad en la clasificación de los pacientes según los niveles de PA clínica y PA ambulatoria varía entre las 2 series con respecto a las prevalencias de HTA clínica aislada y HTA enmascarada pero los porcentajes globales de concordancia (68,2% en Cardiorisc y 69,6% en el AASK) o discordancia (31,8% y 30,4% respectivamente) se mantienen.

En los últimos años han aparecido algunos análisis que indican que el pronóstico de los pacientes con HTA clínica aislada puede no ser tan benigno como el reportado previamente. En pacientes con enfermedad renal no existen datos recientes basados en estudios prospectivos acerca del pronóstico de los casos con HTA clínica aislada o fenómeno de “bata blanca”. Sin embargo, Kramer *et al*⁶³ han publicado recientemente una evaluación transversal de una muestra de 319 pacientes con diabetes tipo 2 en la

que se observó que los sujetos con HTA de bata blanca (definida por PA clínica $\geq 140/90$ mmHg y PA ambulatoria diurna $< 135/85$ mmHg) presentaron una excreción urinaria de albúmina más elevada que los pacientes normotensos y que la prevalencia de micro- y macroalbuminuria fue superior en los primeros.

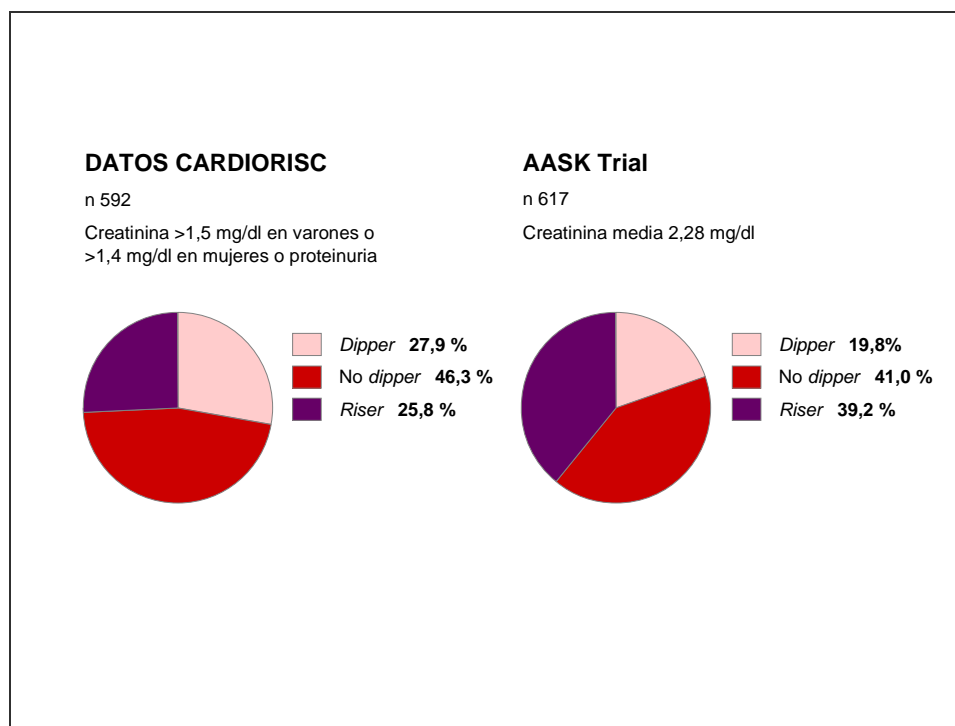
Figura 3-1. Distribución de pacientes con enfermedad renal según niveles de presión arterial en la consulta y presión arterial ambulatoria.



La disparidad en la clasificación de los pacientes como controlados o no controlados según la técnica de medida de la presión arterial afecta a 1 de cada 3 casos. Cuando la visión se basa en la indicación clásica de la MAPA (evaluar la posibilidad de HTA clínica aislada o de "bata blanca") la falta de concordancia principal deriva de los casos con HTA clínica aislada o de "bata blanca" (datos Cardiorisc).^{30,61} Cuando la visión se basa en una serie con un grado de control clínico elevado (datos AASK)⁶² la disparidad principal deriva de los casos con HTA enmascarada.

PA, presión arterial; HTA, hipertensión arterial; MAPA, monitorización ambulatoria de la presión arterial; AASK, *African American Study of Kidney Disease*.

Figura 3-2. Prevalencia de los distintos patrones circadianos en dos series de pacientes hipertensos con enfermedad renal.



Datos Cardiorisc,⁶¹ datos AASK (African American Study of Kidney Disease).⁶²

■■■

Presión arterial ambulatoria y pronóstico en la enfermedad renal

Los estudios clásicos sobre la MAPA en la enfermedad renal fueron básicos para establecer el concepto de que las formas de HTA secundaria suelen presentar una atenuación o una abolición del ritmo circadiano de la PA. Sin embargo, la elevada prevalencia de un patrón no *dipper* en la HTA esencial⁶⁴ hace que la tendencia actual en este campo sea la evaluación pronóstica más que la mera evaluación de posibilidades diagnósticas.

Existen evidencias sobre la superioridad de la PA ambulatoria sobre la PA clínica en cuanto a la valoración pronóstica en todo el *continuum* de la enfermedad renal.

En 2002 Lurbe *et al*⁴¹ publicaron los resultados de una observación prospectiva de 75 adolescentes con diabetes tipo 1 inicialmente normotensos, tanto en consulta como en la MAPA, y con una excreción urinaria de albúmina normal. Los pacientes que presentaron una elevación de la PA sistólica nocturna con la consiguiente alteración del ritmo circadiano (*ratio* noche/día >0,9) tuvieron un aumento de riesgo de

desarrollar posteriormente microalbuminuria. Esta manifestación de daño renal inicial se observó en 10 de los 32 pacientes con alteración del ritmo circadiano en la fase de normoalbuminuria mientras que sólo se desarrolló en 4 de los 43 con un ritmo circadiano conservado. La PA clínica y la PA ambulatoria diurna fueron similares en los casos que se mantuvieron con normoalbuminuria y en los que desarrollaron microalbuminuria. Los autores concluyeron que el aumento de PA sistólica nocturna precedió al desarrollo de microalbuminuria y que los pacientes que conservaron un patrón circadiano normal presentaron un riesgo de microalbuminuria 70% inferior al correspondiente a los pacientes que sufrieron un deterioro del ritmo circadiano de la PA. Davidson *et al*⁶⁵ realizaron un estudio prospectivo con 322 pacientes con función renal inicialmente conservada (filtrado glomerular estimado mediante la fórmula de Levey ≈ 78 ml/min/1,73 m²). Un 57,4% de los sujetos presentó inicialmente un patrón no *dipper* definido por un cociente noche/día de PA sistólica $>0,90$. En los pacientes con un perfil *dipper* no se observó deterioro de función renal en los 3,2 años de seguimiento mientras que en los casos no *dipper* se observó un 16% de disminución de la función renal estimada. La incidencia de un aumento $>50\%$ en la cifra de creatinina sérica se observó en 2 casos *dipper* (1,5%) y en 32 (17,3%) no *dipper*. El deterioro de función renal se relacionó con la edad avanzada, la presencia de diabetes, HTA o enfermedad cardíaca, con parámetros de mal control metabólico como una hemoglobina glicosilada $>6,1\%$ o una hipertrigliceridemia ≥ 130 mg/dl y con un perfil no *dipper* de la PA sistólica. La relación entre el deterioro de función renal y el perfil circadiano alterado fue independiente del nivel medio de la PA sistólica durante las 24 horas. Agarwal y Andersen han publicado en 2 artículos sendos análisis sobre el impacto de la PA ambulatoria en la evolución de la enfermedad renal y en la incidencia de enfermedad cardiovascular en una cohorte de 217 pacientes con enfermedad renal crónica.^{66,67} En estos pacientes de edad relativamente avanzada (media 67 años) y con un grado significativo de insuficiencia renal (creatinina media 2,0 mg/dl y filtrado glomerular estimado medio 44,8 ml/min/1,73 m²) la incidencia de enfermedad renal terminal y de eventos cardiovasculares en el seguimiento medio de 3,4 años dependieron notablemente de la PA ambulatoria tanto desde el punto de vista cuantitativo (PA sistólica media 24 hs 130 mmHg versus ≥ 130 mmHg) como cualitativo (cociente noche/día de PA sistólica en el tercil inferior [$<0,93$] versus en tercil medio [$0,93-0,99$] o en el tercil superior [$>0,99$]). El mayor deterioro del perfil circadiano, el denominado patrón *riser*, otorgó en peor pronóstico. Estas observaciones se corroboran en una publicación reciente de Astrup *et al*³⁶ acerca del impacto del perfil *riser* en la mortalidad. En un seguimiento de más de 9 años de pacientes con diabetes

tipo 2 la mortalidad en el subgrupo de casos *riser* (15%) fue del 88% mientras que en el resto fue del 45%.

Prevalencia de no *dippers* y *risers* en la enfermedad renal crónica

Los datos de estudios recientes corroboran el conocimiento clásico acerca de que el perfil circadiano de la PA empeora a medida que la función renal es menor. Puede establecerse un paralelismo entre este hecho y lo observado en la muestra general del proyecto Cardiorisc en la que se objetiva una relación directa entre el nivel de riesgo cardiovascular y la prevalencia de un ritmo circadiano alterado.^{37,49} La mayor prevalencia de un patrón no *dipper* en los pacientes de mayor riesgo es debida fundamentalmente al aumento de prevalencia del patrón *riser*.³⁷ En la figura 3-2 se representan las prevalencias de los distintos patrones circadianos en dos series de pacientes hipertensos con enfermedad renal. Como puede observarse, en la serie correspondiente al AASK hay una desviación hacia una mayor prevalencia de patrones circadianos alterados con respecto a la serie de Cardiorisc en probable relación con un grado más avanzado de enfermedad renal.^{61,62}

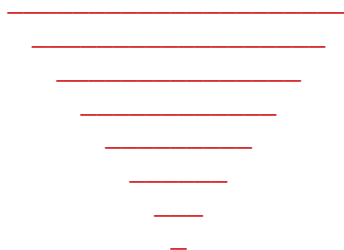
Áreas de incertidumbre

Son dos las principales áreas de incertidumbre en la relación de la PA ambulatoria y la ERC. Por un lado, y al igual que ocurre con otras situaciones de riesgo especial como la diabetes o la enfermedad cardiovascular establecida, se desconocen los valores umbral de PA ambulatoria correspondientes al objetivo de PA clínica <130/80 mmHg. Los valores operativos de PA ambulatoria de 24 hs <130/80 mmHg, PA ambulatoria diurna <135/85 mmHg y PA nocturna <120/70 mmHg son válidos para el paciente hipertenso no complicado en el que el objetivo de PA clínica es <140/90 mmHg pero no se dispone de valores guía similares para los pacientes en los que se busca una PA clínica <130/80 mmHg. Un documento reciente de la *American Society of Hypertension*⁶⁸ aboga por unos objetivos de PA en automedida domiciliaria de la PA entre 125/75 y 130/80 mmHg para estos subgrupos de pacientes de alto riesgo pero no establece objetivos paralelos para la MAPA. Agarwal ha propuesto niveles de PA ambulatoria de 24 hs <125/75 mmHg, PA ambulatoria diurna <130/85 mmHg y PA nocturna <110/70 mmHg para pacientes con enfermedad renal crónica en grados anteriores a la necesidad de diálisis.⁶⁹ Otra posibilidad sería utilizar los valores considerados como óptimos en el documento de la *American Heart Association*³⁸ de PA ambulatoria de 24 hs <125/75 mmHg, PA ambulatoria diurna <130/80 mmHg y PA nocturna <115/65 mmHg (Tabla 3-3).

Otra área de incertidumbre básica la constituye el hecho de que se conoce la asociación epidemiológica entre la PA ambulatoria y el pronóstico cardio-renal de la ERC pero no existen datos acerca de que el manejo de los pacientes mediante MAPA conlleve una mejora de resultados. Sería lógico que una intervención meramente cuantitativa sobre niveles de PA ambulatoria beneficiase a los pacientes. La incertidumbre añadida procede de la posibilidad de que una intervención también cualitativa, no sólo sobre niveles absolutos de PA sino también sobre el perfil circadiano, ocasione un beneficio mayor. En este sentido, existen indicios de que intervenciones dirigidas a corregir alteraciones en el ritmo circadiano conlleven un beneficio añadido en variables básicas del pronóstico renal y cardiovascular como la albuminuria y la proteinuria.^{70,71}

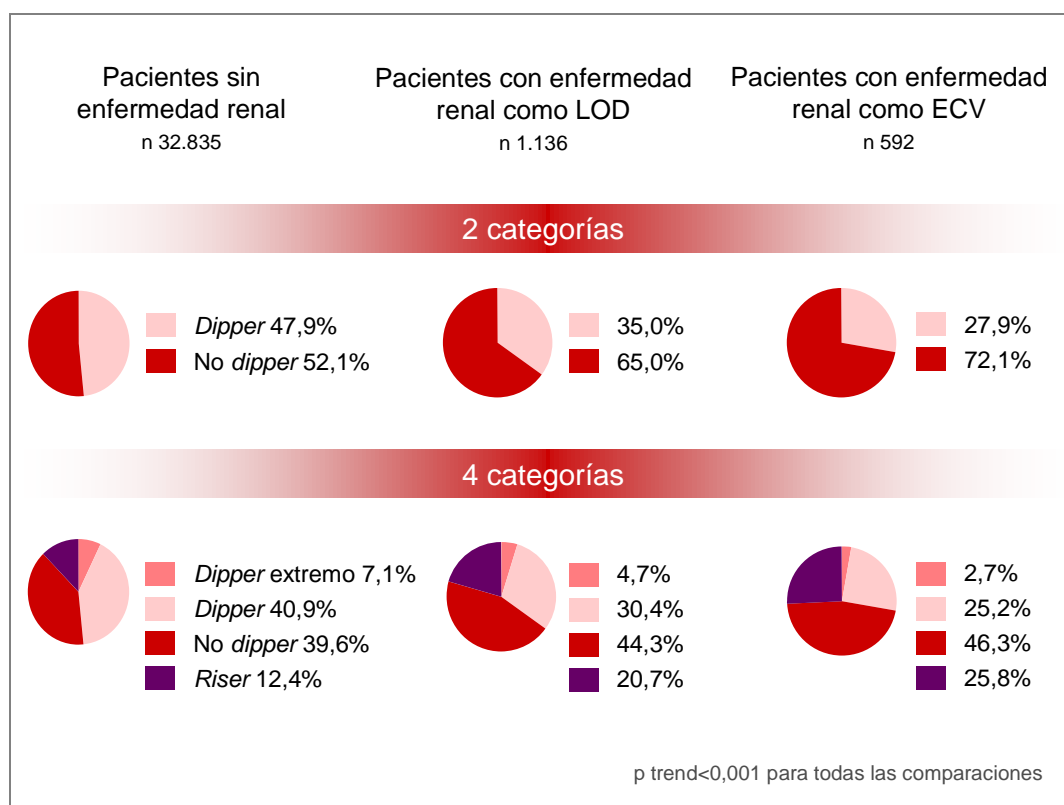
Resumen

La MAPA permite una aproximación a la PA real y a los riesgos relacionados con la misma más exacta que la derivada de la PA en la consulta. La prevalencia de alteraciones en la MAPA en los pacientes con ERC es muy elevada. Las anomalías en la PA ambulatoria, especialmente las observadas en la PA sistólica y en la PA nocturna, pueden estar estrechamente relacionadas con el riesgo cardio-renal del paciente con ERC. Todas estas consideraciones justifican un uso más amplio de la MAPA en pacientes con ERC.



Adenda a trabajo 3

Prevalencia de los perfiles circadianos de la presión arterial según grupos de enfermedad renal en 34.563 pacientes hipertensos



Los grupos de enfermedad renal corresponden a las categorías de las tablas de estratificación del riesgo cardiovascular de la guía 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología: enfermedad renal como LOD en caso de creatinina *ligera*mente elevada (1,2-1,4 mg/dl en mujeres y 1,3-1,5 mg/dl en varones) o de microalbuminuria y enfermedad renal como ECV en caso de creatinina >1,4 mg/dl en mujeres, creatinina >1,5 mg/dl en varones o proteinuria.⁶¹

LOD, lesión de órgano diana; ECV, enfermedad cardiovascular.

■■■

Gorostidi M, Segura J, de la Sierra A, Sobrino, de la Cruz JJ, Banegas JR, Aranda P, Ruilope LM, en representación de la investigadores de CARDIORISC - MAPAPRES.
Prevalencia de alteraciones en la monitorización ambulatoria de la presión arterial en pacientes hipertensos con enfermedad renal.
XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología.
Octubre 2008. Donostia - San Sebastián. Nefrología 2008;28 Supl.(4):1-143.

Trabajo 4

Variación circadiana de la presión arterial, categorías de riesgo cardiovascular y tratamiento antihipertensivo

Resumen

La MAPA constituye un recurso útil para el diagnóstico y el manejo del paciente con HTA. La evaluación de la variación diurna de la PA o perfil circadiano añade un valor pronóstico al de los niveles absolutos de PA. El Registro de MAPA de la SEH-LELHA ha recogido información sobre más de 30.000 hipertensos seguidos en condiciones de práctica clínica diaria de Atención Primaria y especializada. El análisis de la variación diurna de la PA ha indicado la relación de ésta con el nivel de riesgo cardiovascular. Los pacientes con un descenso atenuado de la PA nocturna suelen pertenecer a categorías de riesgo cardiovascular añadido alto o muy alto. La obesidad, la diabetes y la enfermedad cardiovascular o renal establecida son situaciones clínicas relacionadas con el perfil no *dipper*. Con respecto al tratamiento antihipertensivo, el uso de 2 o más fármacos se relaciona con la PA no *dipper* pero ésta no correlaciona con la hora del día de la toma de medicación. En pacientes con monoterapia el uso de calcioantagonistas dihidropiridínicos y de alfa-bloqueantes se asoció con un descenso nocturno de la PA menor que el observado con otros tipos de fármacos antihipertensivos incluso tras el ajuste por nivel de riesgo cardiovascular.

■■■

Introducción

La HTA constituye uno de los principales desafíos para los sistemas de salud pública. La relevancia de la HTA radica en su elevada prevalencia y su relación con el riesgo de enfermedad cardiovascular y renal.⁷²⁻⁷⁴ En el año 2000 se estimó que un cuarto de la población mundial era hipertensa y se estableció la predicción de que en el año 2025 esa proporción alcanzará el 29%.⁷⁵ En el manejo clásico del paciente hipertenso no se ha incluido rutinariamente la atención a los ritmos biológicos del proceso hipertensivo. El desarrollo de técnicas para la medida de la PA ambulatoria en la práctica diaria ha generado una serie de cuestiones relacionadas con los ritmos biológicos del sistema cardiovascular.⁷⁶ En los últimos años varias evidencias han resaltado la importancia de los niveles de PA nocturna y, más específicamente, de la

ausencia del descenso nocturno de la PA y del incremento de la misma en el desarrollo de lesión de órgano diana y en el aumento del riesgo cardiovascular.⁷⁶

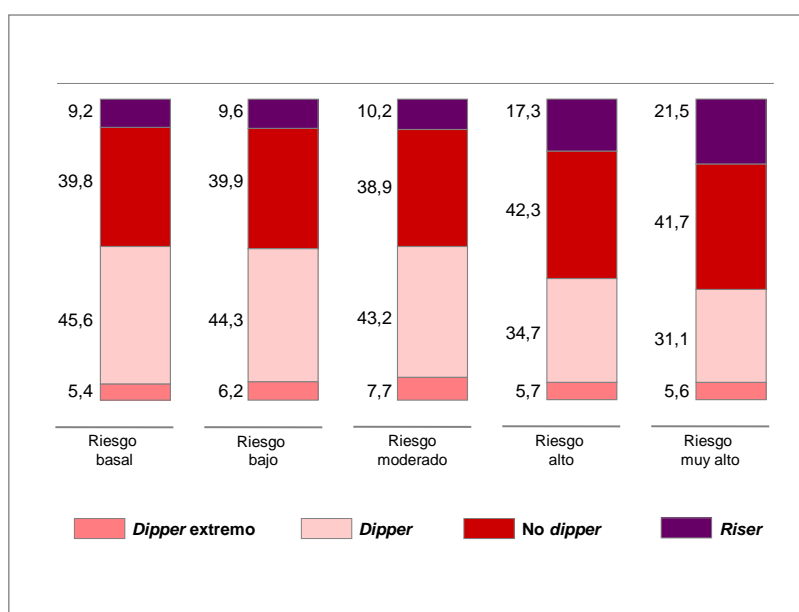
La MAPA ha propiciado una expansión del conocimiento del ritmo circadiano de la PA. Distintas evidencias sugieren la existencia de relaciones entre las complicaciones cardiovasculares, como el infarto de miocardio y la enfermedad cardiovascular, y los cambios circadianos de la PA.⁷⁷ Son varios los estudios que indican que los pacientes que no presentan un descenso nocturno adecuado de la PA presentarían un riesgo aumentado de morbilidad cardiovascular.⁷⁸⁻⁸⁰ Ohkubo *et al*¹² demostraron que el descenso atenuado de la PA nocturna era un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular en la población general. Cuspidi *et al*⁷⁸ evidenciaron que la persistencia de un perfil no *dipper* en una cohorte de 375 hipertensos no tratados se asoció con aumentos del índice de masa ventricular, del septo interventricular y de los diámetros de la aurícula izquierda y de la raíz aórtica. De la misma forma, los hipertensos no *dipper* presentaron grados más desfavorables de insulina-resistencia y niveles más bajos de adiponectina en comparación con pacientes *dipper*.⁷⁹ Además, en otro trabajo se observó que los hipertensos no *dipper* presentaban un mayor deterioro de la función endotelial manifestado por una vasodilatación dependiente de endotelio reducida mediada por una liberación menor de óxido nítrico.⁸⁰ De hecho, los casos con perfil *riser* presentaron una presión de pulso nocturna más amplia que el resto de grupos lo que sugiere la asociación entre el patrón circadiano más desfavorable y la rigidez arterial como mecanismo subyacente de riesgo cardiovascular aumentado.⁸¹ Todas estas alteraciones determinan el peor pronóstico de los pacientes con un descenso nocturno atenuado de la PA. En un metanálisis de cuatro estudios prospectivos, que incluyeron 3.468 pacientes sin enfermedad cardiovascular previa, el patrón no *dipper* y el cociente noche-día de la PA predijeron, de forma significativa e independiente, variables de morbilidad cardiovascular.⁸² En pacientes diabéticos la pérdida del patrón circadiano fisiológico se ha asociado con un aumento de la mortalidad tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2.⁸³ Además, se ha relacionado el incremento matutino de la PA con la morbilidad cardiovascular.⁸⁴ Aunque los mecanismos subyacentes a esta relación no son bien conocidos, varios factores pueden contribuir en los cambios hemodinámicos y neurohormonales relacionados con este fenómeno.^{77,84-86} En una serie de 1.167 pacientes con ictus isquémico se observó que el comienzo del cuadro ocurrió con más frecuencia en las primeras horas de la mañana que en otros periodos del día⁸⁷ y que la incidencia del ictus se relacionó con la magnitud del incremento matutino de la PA.⁸⁸ De igual forma, en varios metanálisis se ha observado una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en las primeras horas de la mañana.^{89,90}

Definitivamente, la disponibilidad de técnicas para la medida de la PA ambulatoria ha hecho emerger la importancia de variables relacionadas con el ritmo circadiano en el desarrollo y progresión del daño vascular relacionado con la PA y, por tanto, en el pronóstico del paciente hipertenso. El manejo apropiado de estas alteraciones de la PA ambulatoria podría conllevar un beneficio en el devenir cardiovascular del paciente con HTA.

Variación circadiana de la presión arterial y categorías de riesgo

Como se ha comentado, existe una relación entre la variación circadiana de la PA y el riesgo cardiovascular. En uno de los análisis del Registro de MAPA de la SEH-LELHA se compararon pacientes hipertensos de riesgo alto y de riesgo bajo-moderado.³⁷ Se identificaron 6.534 hipertensos (37,9%) con riesgo cardiovascular añadido alto o muy alto y 10.885 hipertensos (62,1%) con riesgo bajo-moderado según el sistema de estratificación de las directrices de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología.²¹ La prevalencia de un perfil no *dipper* fue 58,7% en el primer grupo y 47,9% en el segundo. Esta diferencia se relacionó fundamentalmente con el aumento en la prevalencia del patrón *riser*. Estos datos, actualizados con un número más amplio de pacientes para las 5 categorías de riesgo, se exponen en la figura 4-1.

Figura 4-1. Prevalencia de los perfiles circadianos y categorías de riesgo cardiovascular.



Estos hallazgos se reprodujeron en análisis posteriores del proyecto de pacientes con enfermedad coronaria o enfermedad renal. En el caso de los pacientes diabéticos la prevalencia de una PA no *dipper* fue 64,2% presentando un 21,0% un patrón *riser*. Los datos correspondientes a pacientes con enfermedad coronaria fueron 69,4% y 25,1% y los correspondientes a los enfermos renales 72,1% y 25,8%.^{91,92}

En uno de los análisis de nuestro grupo también se describió una relación entre el perfil no *dipper* y el nivel de PA (Tabla 4-1).³⁷ Los pacientes con riesgo cardiovascular alto o bajo-moderado y niveles más elevados de PA sistólica ambulatoria (PA sistólica media >155 mmHg) presentaron la prevalencia más alta de PA no *dipper*, aproximadamente 70%. En los pacientes con los niveles más bajos de PA sistólica ambulatoria (PA sistólica media <135 mmHg) la prevalencia del patrón no *dipper* fue menor y se observaron diferencias entre los casos de riesgo cardiovascular alto (prevalencia de PA no *dipper* 56,0%) y los de riesgo bajo-moderado (prevalencia de PA no *dipper* 45,7%).

Tabla 4-1. Prevalencia del perfil no *dipper* según 4 estratos de presión arterial media de 24 horas. Comparación entre pacientes hipertensos de riesgo alto y de riesgo bajo-moderado.

Estrato de PAS 24-h	Pacientes de riesgo alto n 6.534 (37,9%)	Pacientes de riesgo menor n 10.685 (62,1%)	P
>155 mmHg	69,0%	70,0%	0,763
145 - 155 mmHg	62,2%	56,7%	0,023
135 - 145 mmHg	57,3%	49,9%	<0,001
< 135 mmHg	56,0%	45,7%	<0,001

PAS, presión arterial sistólica.

■■■

Las posibilidades de comparar nuestros datos con los de otros estudios son escasas. Cuspidi *et al*¹⁵ han publicado que la prevalencia de un patrón no *dipper* fue 28,5% en casos de riesgo bajo, 32,6% en casos de riesgo moderado y 42,2% en pacientes de alto riesgo. Este estudio se basó en una serie de 580 pacientes hipertensos no tratados y se excluyeron los casos con PA clínica grado 3, diabetes o con enfermedades cardiovasculares establecidas. En nuestro estudio estas situaciones no se excluyeron y la mayoría de los pacientes estaban recibiendo fármacos antihipertensivos. La edad media de nuestros casos fue 10 años mayor que la de los pacientes del citado estudio. Además, Cuspidi *et al* utilizaron una metodología de alta

calidad para el diagnóstico de lesiones de órgano diana con realización sistemática de ecocardiografía, ecografía carotídea y cuantificación de la albuminuria. La mayoría de nuestros pacientes se reclutaron en Atención Primaria donde las técnicas avanzadas para la detección precoz de las lesiones de órgano diana no suelen estar disponibles. Así, nuestros pacientes de alto riesgo podrían representar a un grupo con un perfil de riesgo especialmente elevado y reflejar mejor las condiciones de práctica clínica diaria. En un estudio reciente, Redon *et al*⁹³ han descrito que la prevalencia de casos no *dipper* en pacientes con estadios 3 y 4 de ERC fue 47%, cifra mucho menor que la observada por nosotros (72,1%). Posibles explicaciones que justifiquen esta diferencia podrían ser que los pacientes del estudio de Redon *et al* presentaban una PA clínica notablemente menor que los incluidos en nuestro estudio y que la metodología para delimitar el periodo nocturno fue distinta.^{37,93}

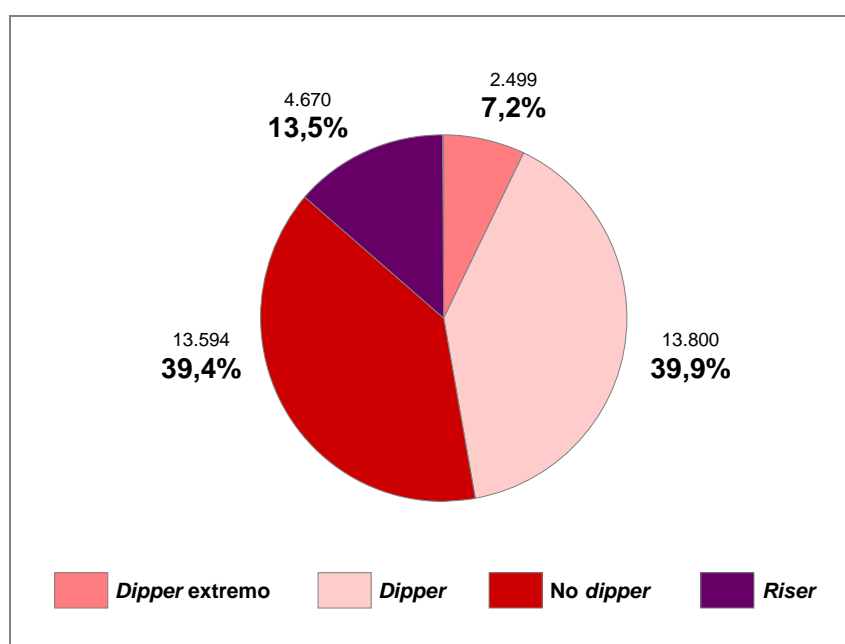
En resumen, los pacientes hipertensos de alto riesgo presentan una prevalencia elevada de alteraciones en el perfil circadiano de la PA relacionadas, fundamentalmente, con los niveles absolutos de PA de 24 horas y con la PA nocturna. Estas observaciones refuerzan la recomendación de un uso creciente de la MAPA para la evaluación y el manejo del paciente con HTA y riesgo cardiovascular elevado.^{37,94}

Influencia del tratamiento antihipertensivo en el perfil circadiano

En otro análisis del Registro de MAPA de la SEH-LELHA se evaluaron los factores clínicos relacionados con el descenso nocturno de la PA tanto en pacientes hipertensos tratados como no tratados.⁴⁹ En el presente artículo presentamos los efectos del tratamiento (número de fármacos y momento del día en se administraba la medicación) en el descenso nocturno de la PA. Este análisis se realizó con 34.563 pacientes tratados incluidos consecutivamente en el registro entre 2004 y 2006. Las características generales de los pacientes se han comentado previamente. En resumen, la edad media fue 60 años, un 53% de los pacientes fueron varones y el IMC medio fue 29,0 kg/m². La prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular principales fue 37,5% para la dislipemia, 18,7% para la diabetes y 17,2% para el tabaquismo. Las prevalencias de enfermedades cardiovasculares establecidas fueron: cardiopatía isquémica 6,3%, enfermedad cerebrovascular 4,1%, insuficiencia cardiaca 2,2% y enfermedad renal 1,7%. La PA clínica media fue 149,5±19,3 / 87,8±11,7 mmHg y la PA ambulatoria media de 24 horas fue 130,6±14,6 / 77,0±19,3 mmHg. La PA clínica se midió con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado o con un dispositivo automático validado tras 5 minutos de reposo. La PA clínica de referencia fue la media de 2 lecturas realizadas con un intervalo de 2 minutos. Las MAPA se realizaron con

monitores SpaceLabs 90207 programados para registrar la PA cada 20 minutos durante 24 horas. La mayoría de los registros se llevaron a cabo en días laborables y los pacientes recibieron instrucciones para mantener las actividades cotidianas y para dejar el brazo extendido y en reposo durante las tomas de PA. Los casos se consideraron válidos para el análisis si las MAPA cumplían una serie de requisitos de calidad pre-especificados como la duración mínima de 24 horas, un 80% o más de lecturas correctas y al menos una lectura válida por hora. Los periodos diurno y nocturno se individualizaron en cada paciente acotando los horarios de acostarse y levantarse según el diario. El descenso nocturno de la PA y los perfiles circadianos se definieron tanto para la PA sistólica como para la PA diastólica utilizando la fórmula $(PA \text{ diurna} - PA \text{ nocturna}) \div PA \text{ diurna}$. El perfil *dipper* se diagnosticó cuando la caída de la PA nocturna fue $>10\%$ (*dipper* normal entre el 10 y el 20% y *dipper* extremo $>20\%$) y el perfil no *dipper* cuando la caída de la PA nocturna fue $<10\%$ (no *dipper* entre el 0% y el 10% y *riser* cuando la caída fue $<0\%$). La distribución de las diferentes categorías se expone en la figura 4-2. Un total de 13.800 pacientes (39,9%) fueron *dippers*, 2.499 (7,2%) presentaron un patrón *dipper* extremo, 13.594 (39,4%) fueron no *dippers* y 4.670 (13,5%) *risers*. Las prevalencias globales de los perfiles *dipper* (agrupados *dipper* y *dipper* extremo) y no *dipper* (agrupados no *dipper* y *riser*) fueron 47,2% y 52,8% respectivamente.

Figura 4-2. Perfiles circadianos en 34.563 hipertensos tratados.



Las características clínicas principales de los grupos *dipper* y no *dipper* se exponen en la Tabla 4-2. Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la mayoría de las variables analizadas. Brevemente, los pacientes con un perfil circadiano no *dipper* con respecto a los *dipper* fueron mayores, con más frecuencia mujeres, presentaron más sobrepeso-obesidad y una mayor duración de la HTA. Además, la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular asociados a la HTA (fundamentalmente dislipemia y diabetes) y de enfermedades cardiovasculares fue más elevada en los paciente no *dipper*. Sin embargo, la prevalencia de tabaquismo fue ligeramente más elevada en los pacientes *dipper*.

Tabla 4-2. Comparación entre pacientes tratados con perfil *dipper* (agrupados *dipper* y *dipper* extremo) y perfil no *dipper* (agrupados no *dipper* y *riser*).

Variable	Pacientes <i>dipper</i>	Pacientes no <i>dipper</i>	Significado
Número	16.299	18.264	
Edad (años)	55,7 ± 13,5	61,9 ± 13,3	<0,001
Sexo femenino (%)	45,5	48,5	<0,001
PA sistólica (mmHg)			
Clínica	149,1 ± 18,4	149,8 ± 20,0	0,003
Ambulatoria 24 horas	129,3 ± 13,1	131,7 ± 15,7	<0,001
Diurna	134,7 ± 13,7	132,8 ± 14,7	<0,001
Nocturna	113,6 ± 12,3	128,6 ± 16,8	<0,001
Descenso nocturno	15,6 ± 4,2	3,1 ± 6,1	<0,001
PA diastólica (mmHg)			
Clínica	89,0 ± 11,1	86,6 ± 12,1	<0,001
Ambulatoria 24 horas	78,2 ± 9,7	76,2 ± 10,6	<0,001
Diurna	82,3 ± 10,1	77,8 ± 10,9	<0,001
Nocturna	65,7 ± 9,1	71,6 ± 10,7	<0,001
Descenso nocturno	20,2 ± 5,7	7,8 ± 7,1	<0,001
PA 24 horas <130/80 mmHg (%)	42,5	41,5	0,057
Duración de la HTA (años)	4,9 ± 6,4	6,9 ± 7,5	<0,001
IMC (kg/m ²)	28,6 ± 4,5	29,3 ± 4,8	<0,001
Tabaquismo (%)	19,5	15,1	<0,001
Dislipemia (%)	35,2	39,5	<0,001
Diabetes (%)	14,5	22,4	<0,001
Enfermedad cardiovascular (%)			
Cardiopatía isquémica	4,1	8,3	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	2,9	5,2	<0,001
Insuficiencia cardíaca	1,5	2,8	<0,001
Enfermedad renal	1,0	2,3	<0,001

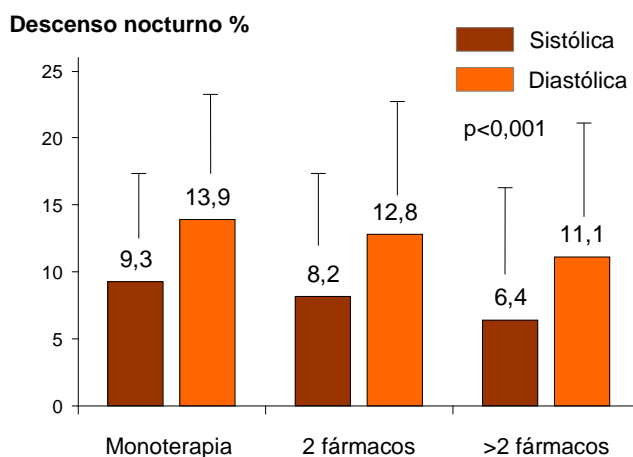
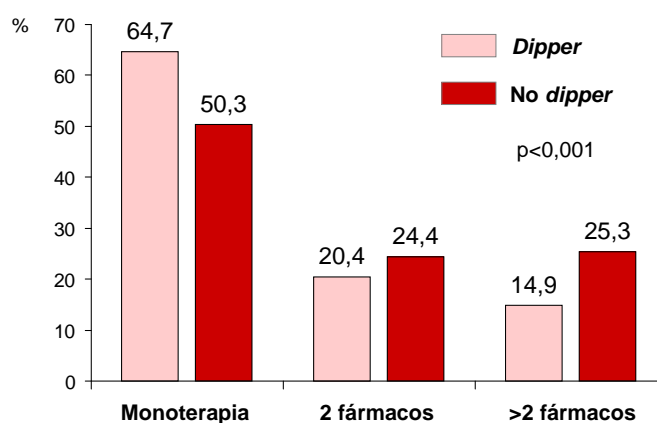
Las variables cuantitativas se presentan como media ± desviación estándar y las cualitativas como porcentaje.

Las definiciones de los factores de riesgo concomitantes y de las enfermedades cardiovasculares fueron las de la guía 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología.²¹

PA, presión arterial; HTA, hipertensión arterial; IMC, índice de masa corporal.

La influencia del tratamiento antihipertensivo en el perfil no dipper se evaluó comparando el descenso nocturno y la proporción de pacientes dipper según el número de fármacos utilizado. En la figura 4-3 (arriba) se muestra el porcentaje pacientes tratados con monoterapia, con asociación de 2 fármacos o con asociación de 3 o más fármacos antihipertensivos en los grupos de pacientes *dipper* y no *dipper*. Como puede observarse, en los pacientes no *dipper* los porcentajes correspondientes a más tratamiento son mayores. Además, como se muestra en la misma figura (abajo), el descenso nocturno de la PA fue menos pronunciado a medida que el número de fármacos administrados aumentaba. En el análisis multivariante, el número de fármacos antihipertensivos utilizados se asoció tanto con el descenso nocturno de la PA (β -0,700; IC95% -0,812 a -0,588; $p < 0,001$) como con el porcentaje de pacientes no dipper (OR 1,22; IC95% 1,15 a 1,29; $p < 0,001$).

Figura 4-3. Distribución de la cantidad de tratamiento según el perfil circadiano (arriba) y descenso nocturno de la presión arterial según tratamiento (abajo).



También se evaluó la relación del momento del día en el que se administra el tratamiento antihipertensivo con el perfil circadiano. La mayoría de los pacientes (26.410, 76,4%) recibía la medicación únicamente por la mañana. El tratamiento se administraba únicamente por la noche en 3.646 pacientes (10,6%) y en 3.649 (10,6%) se utilizaba la medicación repartida entre mañana y noche. En los restantes 858 pacientes se utilizan otras pautas. No se observaron diferencias entre *dippers* y no *dippers* en el porcentaje de pacientes que recibía todo o parte del tratamiento por la noche (20,5% frente a 21,2%; $p=0,352$). Las diferencias en el descenso nocturno de la PA fueron mínimas pero significativas. El descenso nocturno fue (PA sistólica / PA diastólica) de 8,2/12,8 mmHg en los tratados únicamente con administración matutina de los fármacos, de 8,0/12,5 mmHg en los que recibían únicamente tratamiento nocturno y 7,5/12,2 mmHg en los tratados con medicación repartida entre la mañana y la noche ($p=0,004$ para la PA sistólica y $p=0,012$ para la PA diastólica). Sin embargo, el momento del día de la toma de medicación se relacionó de forma estrecha con el perfil de riesgo cardiovascular del paciente. Los pacientes que recibían todo o parte del tratamiento al acostarse fueron mayores, con más frecuencia diabéticos y presentaron niveles más elevados de PA. En el análisis multivariante el momento del día de la toma de la medicación antihipertensivo no se relacionó ni con el perfil no *dipper* ni con el descenso nocturno de la PA.

En resumen, los datos de la amplia cohorte del Registro de MAPA de la SEH-LELHA muestran la estrecha relación del descenso nocturno de la PA con el nivel de riesgo cardiovascular del paciente hipertenso.⁴⁹ El perfil no *dipper* se asoció con una mayor edad, con la obesidad y la diabetes, variables relacionadas con el riesgo cardiovascular. Además, los pacientes no *dipper* presentaron una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular o renal establecida. Con respecto al tratamiento antihipertensivo, los pacientes tratados presentaron un descenso nocturno de la PA más atenuado que los pacientes no tratados.⁴⁹ Este hecho se ha relacionado con la administración matutina de los fármacos que ocasionaría un efecto predominante sobre la PA diurna.^{7,95} Nuestros datos no refrendan esta afirmación pues el porcentaje de pacientes que recibían todo o parte del tratamiento al acostarse fue similar entre *dippers* y no *dippers*. Las diferencias observadas en el descenso nocturno de la PA entre los grupos de tratamiento desaparecieron en el análisis multivariante y podrían explicarse por el nivel de riesgo cardiovascular.^{96,97} La utilización de un tratamiento antihipertensivo más intenso en el número de fármacos en los pacientes no *dipper* también podría reflejar un mayor daño vascular y una mayor dificultad para controlar la HTA en estos casos.

Tipos de fármacos antihipertensivos y perfil circadiano

En la Tabla 4-3 se muestran los porcentajes de pacientes dipper y no dipper y los datos sobre el descenso nocturno de la PA sistólica y diastólica en la cohorte de 34.563 pacientes tratados según el tipo de fármaco utilizado en monoterapia. Los pacientes que recibían un calcioantagonista no dihidropiridínico o un alfa-bloqueante presentaron un descenso atenuado de la PA nocturna y una proporción más elevada de perfil no *dipper*. Esta asociación se mantuvo en el análisis de regresión múltiple tanto en el caso de utilizar la PA sistólica (β 0,035; IC95% 0,022-0,047) o la PA diastólica (β 0,039; IC95% 0,026-0,053) como variables dependientes. Además, estos resultados también se observaron en el análisis de regresión logística (OR 1,01; IC95% 1,00-1,02).

Tabla 4-3. Descenso nocturno de la presión arterial sistólica y diastólica y prevalencia de perfil no *dipper* según tipo de fármaco administrado en pacientes hipertensos tratados con monoterapia.

Tipo de fármaco (n)	Descenso de PA sistólica	Descenso de PA diastólica	No dippers %
Diurético (3.417)	9,3 ± 7,8	14,2 ± 8,6	52,0
Beta-bloqueante (2.626)	9,0 ± 8,1	13,6 ± 8,9	53,1
Calcioantagonista DHP (1.424)	7,9 ± 7,6	12,5 ± 8,6	60,2
Calcioantagonista NDHP (240)	6,2 ± 8,6	10,3 ± 8,8	66,2
IECA (3.174)	9,4 ± 7,9	13,8 ± 8,8	52,1
ARA II (2.631)	9,1 ± 8,4	13,7 ± 8,9	52,1
Alfa-bloqueantes (410)	6,2 ± 8,2	10,6 ± 8,4	70,1

DHP, dihidropiridínico; NDHP, no dihidropiridínico; IECA, inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina; ARA II, antagonista de los receptores de la angiotensina II.

■■■

Estos resultados han de interpretarse con cautela debido a que no son resultados propios de un estudio prospectivo y controlado sino de una observación transversal. La utilización de una determinada clase de fármaco antihipertensivo está relacionada con las características clínicas del paciente y éstas tienen una influencia determinante en el perfil circadiano de la PA como se ha comentado antes. Además, el sistema de agrupar a los fármacos antihipertensivos en familias según el mecanismo de acción puede llevar a obviar determinadas características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las distintas moléculas de cada grupo con posible impacto en la variación circadiana de la PA.

En resumen, el Registro de MAPA de la SEH-LELHA, la base de datos de MAPA más amplia del mundo, ha ofrecido numerosas evidencias acerca de los perfiles circadianos de la PA en el paciente hipertenso. El patrón no *dipper* es muy frecuente y está estrechamente relacionado con el nivel de riesgo cardiovascular del paciente. Además, y teniendo en cuenta que el nivel de riesgo es un determinante en el tratamiento farmacológico, se observa un tratamiento más intenso, con asociación de 2 o más fármacos antihipertensivos, y el uso de determinados tipos de fármacos como los calcioantagonistas no dihidropiridínicos o los alfa-bloqueantes se asocia con el perfil no *dipper*. Estos hallazgos deberían corroborarse en estudios prospectivos diseñados específicamente.

Conclusiones

■ El Registro de MAPA de la SEH-LELHA se ha ido constituyendo, desde su inicio en el año 2004, en la base de datos de MAPA más amplia del mundo. La inclusión de pacientes se lleva a cabo en la práctica clínica diaria lo que otorga a los datos el valor añadido de proceder de la realidad de la medicina cotidiana.

■ Los focos de investigación principales sobre el Registro han sido las diferencias entre la PA clínica o en consulta y la PA ambulatoria, con resultados determinantes sobre la HTA clínica aislada (bata blanca) y el grado de control de la PA ambulatoria, y los perfiles circadianos de la PA.

■ La alteración del patrón circadiano de la PA es un hecho muy frecuente en el paciente hipertenso. En líneas generales, entorno al 50% de los pacientes hipertensos presentan una alteración en esta variable. La prevalencia de un perfil circadiano no *dipper* aumenta conforme el riesgo cardiovascular es más elevado. Así, se han descrito las siguientes prevalencias:

- ≈ 48% en el paciente de riesgo cardiovascular bajo-moderado
- ≈ 59% en el paciente de riesgo cardiovascular alto en general
- ≈ 64% en el paciente diabético
- ≈ 70% en el paciente con enfermedad cardiovascular
- ≈ 70% en el paciente con enfermedad renal
- ≈ 70% en el paciente con niveles más elevados de PA ambulatoria

Conclusiones continuación

- El aumento de prevalencia del perfil no *dipper* asociado con el aumento del riesgo o enfermedad cardiovascular se relaciona, fundamentalmente, con el aumento de la prevalencia del patrón circadiano más desfavorable, el patrón *riser*.
- Tanto en pacientes tratados con fármacos antihipertensivos como en pacientes hipertensos no tratados, las variables relacionadas de forma independiente con el perfil no *dipper* fueron la edad avanzada, la obesidad, la diabetes y la presencia de enfermedad cardiovascular.
- En los pacientes tratados, el perfil no *dipper* se asoció con el uso de un número mayor de fármacos antihipertensivos pero no con el momento del día en el que el tratamiento era administrado. Esta asociación probablemente refleje la mayor dificultad de controlar a los pacientes de riesgo cardiovascular más elevado.
- Las alteraciones del ritmo circadiano y las diferencias entre la PA clínica y la PA ambulatoria justifican la recomendación, cada vez más extendida, de utilizar la MAPA de forma sistemática en el manejo del paciente hipertenso en general y del hipertenso de alto riesgo en particular.



Bibliografía

- 1** Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*. 2006;354:2368-2374.
- 2** Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension*. 2005;45:240-245.
- 3** Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension*. 2005;45:499-504.
- 4** Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111:1777-83.
- 5** Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793-801.
- 6** Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 1998;31:712-718.
- 7** Staessen J, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999;282:539-546.
- 8** Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E, for the Office versus Ambulatory Pressure Study. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-2415.
- 9** Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46:156-161.
- 10** Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens*. 2004;22:1663-1666.
- 11** Björklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24-hour ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens*. 2004;22:1691-1697.
- 12** Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-2189.
- 13** Parati G, Rizzoni D. Assessing the prognostic relevance of blood pressure variability: discrepant information from different indices. *J Hypertens*. 2005;23:483-486.
- 14** Muntner P, DeSalvo KB, Wildman RP, Raggi P, He J, Whelton PK. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of cardiovascular disease risk factors among noninstitutionalized patients with a history of myocardial infarction and stroke. *Am J Epidemiol*. 2006;163:913-920.
- 15** Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Zanchetti A. Nocturnal non-dipping pattern in untreated hypertensive at different cardiovascular risk according to the 2003 ESH/ESH guidelines. *Blood Press*. 2006;15:37-44.

- 16** Stolarz K, Staessen JA, O'Brien OT. Night-time blood pressure: dipping into the future. *J Hypertens*. 2002;20:2131-2133.
- 17** O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement is indispensable to good clinical practice. *J Hypertens*. 2003;21(suppl 2):S11-S18.
- 18** Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R. Clinical usefulness of ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:S30-S33.
- 19** White WB. Expanding the use of ambulatory blood pressure monitoring for the diagnosis and management of patients with hypertension. *Hypertension*. 2006;47:14-15.
- 20** Marín R, de la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M, en representación de la Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:24-34.
- 21** Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-1053.
- 22** O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821-848.
- 23** O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, de Swiet M, Mee F. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ*. 2000;320:1128-1134.
- 24** Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, Kawasaki T, Otsuka K, Palatini P, Thijs L, Fagard R. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The "Ad Hoc" Working Group. *Hypertension*. 1997;29(1Pt1):30-39.
- 25** Palatini P, Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Garbelotto R, Pessina AC. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity. *J Hypertens*. 2006;24:1375-1381.
- 26** Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit*. 1996;1:3-11.
- 27** Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Prognostic significance of white-coat effect. *Hypertension*. 1997;29:1218-1224.
- 28** Kikuya M, Hozawa A, Ohkubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variability. *Hypertension*. 2000;36:901-906.
- 29** Verberk WJ, Kroon AA, Thien T, Lenders JW, van Montfrans GA, Smit AJ, de Leeuw PW. Prevalence of the white-coat effect at multiple visits before and during treatment. *J Hypertens*. 2006;24:2357-2363.
- 30** Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Sarriá A, Ruilope LM; for the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension*. 2007;49:62-68.
- 31** American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2010 (Position Statement). *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl1):S11-S61.
- 32** Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Jeppesen J, Ibsen H, Imai Y, Staessen J, on behalf of the IDACO Investigators. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7030 individuals. *J Hypertens*. 2007;25:1554-1564.

- 33** Moran A, Palmas W, Pickering TG, Schwartz JE, Field L, Weinstock RS, Shea S. Office and ambulatory blood pressure are independently associated with albuminuria in older subjects with type 2 diabetes. *Hypertension*. 2006;47:955-961.
- 34** Leitão CB, Canani LH, Silveiro SP, Gross JL. Ambulatory blood pressure monitoring and type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89:315-321.
- 35** Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battie D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;347:797-805.
- 36** Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P, Ali S, Kastrup J, Smidt UM, Parving HH. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-up study. *J Hypertens*. 2007;25:2479-2485.
- 37** Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra A, Hernández del Rey R, Vinyoles E, Galcerán JM, López-Eady MD, Marín R, Banegas JR, Sarria A, Coca A, Ruilope LM, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20000-patient database in Spain. *J Hypertens*. 2007;25:977-984.
- 38** Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans. *Circulation*. 2005;111:697-716.
- 39** Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA, on behalf of the International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370:1219-1229.
- 40** Redón J, Roca-Cusachs A, Mora-Macía J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. Analysis of the control of blood pressure using ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit*. 2002;7:111-116.
- 41** Kramer CK, Leitão CB, Canani LH, Gross JL. Impact of white-coat hypertension on microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31:2233-2237.
- 42** Eguchi K, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, Pickering TG, Gerin W, Ogedegbe G, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Cardiovascular prognosis of sustained and white-coat hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. *Blood Press Monit*. 2008;13:15-20.
- 43** Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burniere M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HAJ, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-2158.
- 44** Marchesi C, Maresca AM, Solbiati F, Franzetti I, Laurita E, Nicolini E, Gianni M, Guasti L, Marnini P, Venco A, Grandi AM. Masked hypertension in type 2 diabetes mellitus. Relationship with left-ventricular structure and function. *Am J Hypertens*. 2007;20:1079-1084.
- 45** Leitão CB, Canani LH, Kramer CK, Boza JC, Pinotti AF, Gross J L. Masked hypertension, urinary albumin excretion rate, and echocardiographic parameters in putative normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:1255-60.
- 46** Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Pickering TG, Shimada K, Kario K. Masked hypertension in diabetes mellitus: a potential risk. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9:601-607.
- 47** Wijkman M, Länne T, Engvall J, Lindström T, Östgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension - a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1258-1264.
- 48** Ben-Dov IZ, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Increased prevalence of masked blood pressure elevations in treated diabetic subjects. *Arch Intern Med*. 2007;167:2139-2142.

- 49** De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Sobrino J, Llisterri JL, Alonso J, Vinyoles E, Pallarés V, Sarriá A, Aranda P, Ruilope LM, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressures patterns in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009;53:466-472.
- 50** De la Sierra A, Segura J, Gorostidi M, Banegas JR, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Diurnal blood pressure variation, risk categories and antihypertensive treatment. *Hypertens Res*. 2010;33:767-771.
- 51** Nakano S, Ito T, Furuya K, Tsuda S, Konishi K, Nishizawa M, Nakagawa A, Kigoshi T, Uchida K. Ambulatory blood pressure level rather than dipper/nondipper status predicts vascular events in type 2 diabetic subjects. *Hypertens Res*. 2004;27:647-656.
- 52** Leitão CB, Canani LH, Kramer CK, Moehlecke M, Pinto LC, Ricardo ED, Pinotti AF, Gross JL. Blood pressure means rather than nocturnal dipping pattern are related to complications in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2008;25:308-313.
- 53** Palmas W, Pickering T, Teresi J, Schwartz JE, Eguchi K, Field L, Weinstock RS, Shea S. Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:12-20.
- 54** De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, García Puig J, Zarco J, Llisterri JL, Sanchís C, Abarca B, Palomo V, Gomis R, Otero A, Villar F, Honorato J, Tamargo J, Lobos JM, Macías Nuñez J, Sarriá A, Aranda P, Ruilope LM. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de Consenso. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:104-116.
- 55** Klahr S. The kidney in hypertension: villain and victim. *N Engl J Med*. 1989;320:731-733.
- 56** Marín R, Armario P, Banegas JR, Campo C, de la Sierra A, Gorostidi M, en representación de la Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía española de hipertensión arterial 2005. *Hipertensión*. 2005;22 (Supl 2):1-84.
- 57** O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement. The case for implementation in primary care. *Hypertension*. 2008;51:1435-1441.
- 58** Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker HAJ, Zanchetti A. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1105-1187.
- 59** Parati G, Valentini M. Do we need out-of-office blood pressure in every patient? *Curr Opin Cardiol*. 2007;22:321-328.
- 60** Vinyoles E, Felip A, Pujol E, de la Sierra A, Durá R, Hernández del Rey R, Sobrino J, Gorostidi M, de la Figuera M, Segura J, Banegas JR, Ruilope LM, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:438-445.
- 61** Gorostidi M, Segura J, de la Sierra A, Sobrino J, de la Cruz JJ, Banegas JR, Aranda P, Ruilope LM, en representación de los investigadores de CARDIORISC-MAPAPRES. Prevalencia de alteraciones en la monitorización ambulatoria de la presión arterial en pacientes hipertensos con enfermedad renal. Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. *Nefrología*. 2008;28(suppl 4):16 [abstract].
- 62** Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, Toto R, Miller E, Faulkner M, Rostand S, Hiremath L, Sika M, Kendrick C, Hu B, Greene T, Appel L, Phillips RA; for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Collaborative Research Group. *Hypertension*. 2009;53:20-27.
- 63** Verdecchia P, Reboldi GP, Angelli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension*. 2005;45:203-208.

- 64** Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2005;47:846-53.
- 65** Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med*. 2006;166:846-852.
- 66** Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69:1175-1180.
- 67** Agarwal R, Andersen MJ. Blood pressure recordings within and outside the clinic and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2006;26:503-510.
- 68** Pickering TG, White WB, on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. ASH Position Paper: Home and Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2:119-124.
- 69** Agarwal R. Ambulatory blood pressure and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2007;27:538-543.
- 70** Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE. Decrease in urinary albumin excretion associated with normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2005;46:960-968.
- 71** Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, Scigliano R, Trucillo P, Baldanza D, Laurino S, Mascia S, Conte G, De Nicola L. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:908-917.
- 72** Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316.099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152:56-64.
- 73** Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
- 74** Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1307-1315.
- 75** Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton P, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365:217-223.
- 76** Hassler C, Burnier M. Circadian variations in blood pressure: implications for chronotherapeutics. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5:7-15.
- 77** Giles T. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens*. 2005;23(Suppl1):S35-S39.
- 78** Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, Lonati L, Magrini F, Zanchetti A. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens*. 2004;22:273-280.
- 79** Della Mea P, Lupia M, Bandolin V, Guzzon S, Sonino N, Vettor R, Fallo F. Adiponectin, insulin resistance, and left ventricular structure in dipper and nondipper essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2005;18:30-35.
- 80** Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Hara K, Sasaki S, Goto C, Oshima T, Chayama K, Yoshizumi M. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and nondippers. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2039-2043.
- 81** Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens*. 2007;25:1233-1239.

- 82** Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Nightday blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23:645-653.
- 83** Sturrock ND, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H. Non-dipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2000;17:360-364.
- 84** Weber MA. The 24-h blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol*. 2002;89(Suppl2A):27A-33A.
- 85** Kario K. Morning surge and variability in blood pressure: a new therapeutic target? *Hypertension*. 2005;45:485-486.
- 86** Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1987;75:395-400.
- 87** Marler JR, Price TR, Clark GL, Muller JE, Robertson T, Mohr JP, Hier DB, Wolf PA, Caplan LR, Foulkes MA. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke*. 1989;20:473-476.
- 88** Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107:1401-1406.
- 89** Cohen MC. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1997;79:1512-1516.
- 90** Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset - a meta-analysis. *Stroke*. 1998;29:992-996.
- 91** Gorostidi M, González-Albarrán O, Segura J, De la Sierra A, Sobrino J, de la Cruz JJ, Comerma J, De Miguel A, Martínez-Escudero MV, Roca-Fusalba A, Pacho B, Almarcha N, Banegas JR, Aranda P, Ruilope LM. Prevalence of abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *J Hypertens* 2009;27(Suppl4):S239 [abstract].
- 92** Gorostidi M, de la Sierra A, González-Albarrán O, Segura J, de la Cruz JJ, Vinyoles E, Llisterri JL, Aranda P, Ruilope LM, Banegas JR, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *Hypertens Res*. 2011;34:1185-1189.
- 93** Redon J, Plancha E, Swift PA, Pons S, Muñoz J, Martínez F. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4. *J Hypertens*. 2010;28:602-607.
- 94** Parati G, Ibsen H. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles of high-risk patients in general practice: data from an ambulatory blood pressure monitoring registry. *J Hypertens*. 2007;25:929-933.
- 95** Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51:55-61.
- 96** De la Sierra A, Banegas JR, Redon J, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Response to nondipping in patients with hypertension. *Hypertension*. 2009;53:e36 [letter].
- 97** De la Sierra A, Banegas JR, Redon J, de la Cruz JJ, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Response to timing of antihypertensive therapy and circadian blood pressure patterns. *Hypertension*. 2009;53:e42 [letter].

■■■

Anexo 1

Publicaciones correspondientes a los trabajos 1 a 5

Trabajo 1

Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra A, Hernandez del Rey R, Vinyoles E, Galcerán JM, López-Eady MD, Marín R, Banegas JR, Sarría A, Coca A, Ruilope LM, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens* 2007;25:977-984.

Trabajo 2

Gorostidi M, de la Sierra A, González-Albarrán O, Segura J, de la Cruz JJ, Vinyoles E, Listerri JL, Aranda P, Ruilope LM, Banegas JR, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *Hypertens Res.* 2011;34:1185-1189.

Trabajo 3

Gorostidi M, Fernández Fresnedo G, Galcerán JM, Segura J. Monitorización ambulatoria de la presión en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2009; 29 (Sup. Ext. 5): 123-130.

Trabajo 4

De la Sierra A, Segura J, Gorostidi M, Banegas JR, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Diurnal blood pressure variation, risk categories and antihypertensive treatment. *Hypertens Res.* 2010;33:767-771.

Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain

Manuel Gorostidi^a, Javier Sobrino^b, Julián Segura^c, Cristina Sierra^d, Álex de la Sierra^d, Raquel Hernández del Rey^e, Ernest Vinyoles^f, Josep M. Galcerán^g, María D. López-Eady^h, Rafael Marínⁱ, José R. Banegas^j, Antonio Sarriá^k, Antonio Coca^d and Luis M. Ruilope^c, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators*

Objective To evaluate ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) parameters in a broad sample of high-risk hypertensive patients.

Methods The Spanish Society of Hypertension is developing a nationwide project in which more than 900 physicians send ABPM registries and corresponding clinical records to a central database via www.cardiorisc.com. Between June 2004 and July 2005 a 20 000-patient database was obtained; 17 219 were valid for analysis.

Results We identified 6534 patients with high cardiovascular risk according to the 2003 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines stratification score. Office blood pressure (BP) was 158.8/89.9 mmHg and 24-h BP was 135.8/77.0 mmHg. Patients with grade 3 BP in the office showed ambulatory systolic BP values less than 160 mmHg in more than 80%. A non-dipping pattern was observed in 3836 cases (58.7%), whereas this abnormality was present in 47.9% of patients with low-to-moderate risk [odds ratio (OR) 1.54; 95% confidence interval (CI) 1.45–1.64]. The prevalence of non-dippers was higher as ambulatory BP increased ($\approx 70\%$ when 24-h systolic BP > 155 mmHg) and was similar in both groups. At the lowest levels of BP (24-h systolic BP < 135 mmHg) a non-dipping pattern was more prevalent in high-risk cases (56.6 versus 45.7%; OR 1.51; 95% CI 1.40–1.64).

Conclusion There was a remarkable discrepancy between office and ambulatory BP in high-risk hypertensive patients. The prevalence of a non-dipper BP pattern was almost 60%. In the lowest levels of ambulatory BP, high-risk patients showed a higher prevalence of non-dipping BP than lower-risk cases. These observations support the recommendation of a wider use of ABPM in high-risk hypertensive patients. *J Hypertens* 25:977–984 © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

Journal of Hypertension 2007, 25:977–984

Keywords: ambulatory blood pressure monitoring, dipper, high cardiovascular risk, hypertension, non-dipper

^aHospital San Agustín, Avilés, Asturias, ^bHospital de L'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet, Barcelona, ^cHospital 12 de Octubre, Madrid, ^dHospital Clinic, Barcelona, ^eHospital General d'Hospitalet, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, ^fCAP La Mina, Sant Adrià del Besòs, Barcelona, ^gHospital de Manresa, Barcelona, ^hHospital Clínico San Carlos, Madrid, ⁱHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, ^jUniversidad Autónoma, Madrid and ^kInstituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Correspondence and requests for reprints to Manuel Gorostidi, Sección de Nefrología, Hospital San Agustín, Camino de Heros 4, 33400 Avilés, Asturias, Spain.
Tel: +34 985123000; fax: +34 985123010;
e-mail: manuel.gorostidi@sespa.princast.es

Received 18 July 2006 Revised 25 December 2006
Accepted 9 January 2007

See editorial commentary on page 929

Introduction

Evidence is now available from longitudinal studies that an evaluation of blood pressure (BP) by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) provides a much more accurate approach to the relationship between BP and cardiovascular morbidity and mortality than office BP measurement [1]. Population and patient-based studies, either with untreated or treated hypertensive individuals [2–9], have demonstrated the benefits of ABPM in predicting cardiovascular outcomes. Ambulatory BP

components that have been related to the risk of events are mean 24-h, daytime, and night-time BP, but this was only the case for systolic BP in most studies performed in the elderly [10,11]. Furthermore, abnormalities in the normal fall of BP during the night, a non-dipper pattern, have been associated with an elevated risk of target organ disease [5,7,12]. In both population and hypertensive-based studies, each 5% increment in night systolic BP with respect to day systolic BP conferred a 20% rise in the risk of cardiovascular events. A high BP variability has also been related to an increased risk of cardiovascular damage [13].

*A list of investigators is available at www.cardiorisc.com.

Hypertensive patients with high or very high added cardiovascular risk constitute a growing problem. They are becoming more numerous as a result of the ageing of the population, an increasing prevalence of other cardiovascular risk factors, and improvements in survival after cardiovascular events [14]. Nevertheless, information about BP components determined by ABPM and circadian profiles in high-risk hypertensive individuals is scarce. It has recently been reported that uncomplicated, untreated, patients with essential hypertension show an increasing prevalence of the non-dipping pattern as cardiovascular risk goes up [15].

The high-quality performance of ABPM in evaluating many BP components is at the basis of the recommendation for expanding the use of this technique in cardiovascular medicine [16–19].

The purpose of the present study was to evaluate the BP components assessed by ABPM that have been related to cardiovascular prognosis in a broad sample of hypertensive patients with high cardiovascular risk. The circadian profile was considered a particularly relevant focus for analysis.

Methods

The Spanish Society of Hypertension ambulatory blood pressure monitoring registry

The Spanish Society of Hypertension is developing a nationwide project in order to promote the use of ABPM in primary care settings. Briefly, 1126 physicians and nurses received a 3-h teaching seminar about the technique of ABPM and the use of a web platform (www.cardiorisc.com) that receives ABPM registries together with their corresponding clinical records. Physicians then obtain a result report on real time and registries are stored in a safe database from an external clinical research organization. A total of 50 workshops were performed across our country between 2003 and 2004. The protocol was approved by a series of ethics committees from several autonomous communities of Spain and patients gave informed consent. The project was endorsed by the European Society of Hypertension in 2005. The registry recruited its first patient in June 2004. Between this date and July 2005 a 20 000-patient database was obtained, which served for the present analysis. The registry is continuously growing with the reception of data from approximately 1500 patients per month.

Patients

Inclusion criteria were a diagnosis of hypertension, age 18 years or greater, and an indication for ABPM. The diagnosis of hypertension was obtained following the Spanish Society of Hypertension guidelines [20], which, for diagnosis and classification purposes, adopt the 2003 recommendations of the European Society of

Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) [21]. The practice guidelines of the ESH for BP measurement were used to establish indications for ABPM [22]. The investigators had to tick one or more of the following possibilities: suspected white-coat hypertension; resistant hypertension; assessment of dipper status; assessment of drug treatment efficacy; and high-risk hypertension. Exclusion criteria were extreme obesity with an arm circumference greater than 42 cm and highly irregular arrhythmias.

Ambulatory blood pressure monitoring assessment

Twenty-four-hour ABPM was performed with more than 800 brand-new Spacelabs 90207 devices (Spacelabs Inc., Richmond, Washington, USA). The monitors were programmed to obtain BP readings at 20-min intervals during the 24 h. The vast majority of registries were performed on working days and the patients were instructed to maintain their usual activities but to hold the arm still by the side during the BP measurement. Daytime and night-time periods were defined individually according to the patient self-reported data of going-to-bed and getting-up hours. The clinical research organization performed quality controls in order to exclude registries not fulfilling a series of prespecified criteria, which were (i) 24-h duration; (ii) at least one BP measurement per hour; (iii) at least 14 BP recordings during the activity period; and (iv) at least seven BP recordings during the rest period [22,23].

Variables

The data recorded included the indication or indications for ABPM, age, sex, weight, height, body mass index (BMI), waist circumference (abdominal obesity was diagnosed when this parameter was ≥ 102 cm in men or ≥ 88 cm in women), duration of hypertension, known cardiovascular risk factors such as smoking habit, diabetes (American Diabetes Association criteria), dyslipidaemia (total cholesterol > 250 mg/dl, or low-density lipoprotein cholesterol > 155 mg/dl, or high-density lipoprotein cholesterol < 40 mg/dl in men or < 48 mg/dl in women, or being on lipid-lowering treatment), and a family history of premature cardiovascular disease at an age less than 55 years in men or less than 65 years in women. A series of data about target organ damage and associated clinical conditions were also recorded. These included the presence or absence of left ventricular hypertrophy (electrocardiographic Sokolow or Cornell criteria or echocardiography criteria, left ventricular mass index ≥ 125 g/m² in men or ≥ 110 g/m² in women), radiological signs of atherosclerosis, renal damage (mild increase in serum creatinine, 1.3–1.5 mg/dl in men or 1.2–1.4 mg/dl in women, or microalbuminuria, an albumin–creatinine ratio of 22–300 mg/g in men or 31–300 mg/g in women or albuminuria 30–300 mg/24 h), coronary heart disease, cerebrovascular disease, congestive heart failure, renal disease (serum creatinine or

albuminuria/proteinuria above the established limits for renal damage), and peripheral arterial disease. Details about antihypertensive treatment (generic name of drugs, doses, and dosing time in a three-category scheme, breakfast, lunch, and dinner) were collected. The case record form also included the patient-reported data of going-to-bed and getting-up hours.

Office BP was recorded according to the recommendations of the 2003 ESH/ESC guidelines [21]. In summary, two BP determinations were performed in the sitting position after a 5-min resting period with a calibrated mercury sphygmomanometer or a validated automatic oscillometric device. The reference value was the average of the two measurements.

The computer system stratified the risk of each patient according to the score of the 2003 ESH/ESC guidelines [21].

Definitions of circadian patterns and blood pressure variability

A normal dipping pattern (dipper) was diagnosed when the reduction in the average systolic BP during the night period was greater than 10% of mean systolic BP during the day. When this proportion was greater than 20% the patient was classified as an extreme dipper. An abnormal dipping pattern (non-dipper) was diagnosed when the night average systolic BP levels were less than 10% with respect to day values. When the mean night systolic BP was higher than the day one the patient was classified as a riser. A high variability was diagnosed when the standard deviation of the mean ambulatory systolic BP was above 15 mmHg.

Data analysis

Qualitative variables are expressed as numbers and percentages and quantitative variables as mean \pm standard deviation. Differences between groups were sought using the χ^2 test for qualitative variables and Student's *t*-test for quantitative data. Associations are expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). A value of $P < 0.05$ was considered to indicate statistical significance. The SPSS for Windows version 13.0 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) was used for statistical analysis.

Results

General data

As stated before, between June 2004 and July 2005 a 20000-patient database was obtained. A total of 17 219 cases were valid for the present analysis. Reasons for non-validity were not fulfilling the prespecified quality criteria for ABPM (1719, 8.6%) or clerical errors in reporting clinical data (1062, 5.3%). The overall characteristics of the patients are shown in Table 1. The mean age was 59.3 ± 13.1 years and 9082 cases (52.7%) were men. Mean BMI was 28.9 ± 4.6 kg/m², 7837 cases (45.5%) were

Table 1 Characteristics of patients

Variable	Result
Basic characteristics	
Number	20 000
Number valid for analysis ^a	17 219
Age (years)	59.3 ± 13.1
Sex male (%) / female (%)	9082 (52.7) / 8137 (47.3)
BMI (kg/m ²)	28.9 ± 4.6
Overweight (BMI 25 to < 30 kg/m ²), <i>n</i> (%)	7837 (45.5)
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²), <i>n</i> (%)	6201 (36.0)
Clinic systolic BP (mmHg)	149.9 ± 17.8
Clinic diastolic BP (mmHg)	88.3 ± 11.4
Accompanying risk factors^b	
No concomitant risk factors	2583 (15.0)
Age > 55 years in men / > 65 years in women	8351 (48.5)
Family with premature cardiovascular disease	2049 (11.9)
Diabetes	3129 (18.2)
Smoking	2979 (17.3)
Dyslipidaemia	6405 (37.2)
Abdominal obesity	6750 (39.2)
Target organ damage^b	
Left ventricular hypertrophy	1323 (7.7)
Radiological evidence of atherosclerosis	794 (4.6)
Renal damage	831 (4.8)
Associated clinical conditions	
Coronary heart disease	708 (4.1)
Cerebrovascular disease	678 (3.9)
Congestive heart failure	382 (2.2)
Renal disease ^b	285 (1.7)
Antihypertensive treatment	
Non-drug treatment (%)	5284 (30.7)
Monotherapy (%)	4586 (26.6)
Receiving a two-drug combination (%)	3877 (22.5)
Receiving a three-drug combination (%)	2342 (13.6)
Receiving four or more drugs (%)	1130 (6.6)
Mean number of antihypertensive drugs	1.4 ± 1.3

BMI, Body mass index; BP, blood pressure. Quantitative values are expressed as mean \pm SD. Qualitative variables are expressed as number and percentages. ^a The reasons for non-validity were not fulfilling the prespecified quality criteria for ambulatory blood pressure monitoring registries (1719, 8.6%) or clerical errors in reporting clinical data (1062, 5.3%). ^b Definitions of concomitant risk factors and target organ damage/diseases were those of the 2003 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines [21].

overweight and 6201 cases (36.0%) were obese. There was a high prevalence of accompanying cardiovascular risk factors, the most frequent being age above 55 years in men and 65 years in women (8351 cases, 48.5%), abdominal obesity (6750 cases, 39.2%), dyslipidaemia (6405 cases, 37.2%), and diabetes (2979 patients, 18.2%). The prevalence of target organ damage and associated clinical conditions and the main data about antihypertensive treatment are also shown in Table 1. The distribution of patients according to risk stratification is shown in Table 2.

Table 2 Distribution of patients according to risk stratification^a

Risk group	No. (%)
Average risk	839 (4.9)
Low added risk	3300 (19.2)
Moderate added risk	8546 (38.0)
High added risk	4154 (24.1)
Very high added risk	2380 (13.8)

^a Stratification of risk was performed following the 2003 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines [21].

980 Journal of Hypertension 2007, Vol 25 No 5

A total of 6534 cases (37.9%) were classified as having high or very high added cardiovascular risk, and 10685 cases (62.1%) had average or low-to-moderate added risk. ABPM was performed 6.0 ± 13.0 days after the date that clinic BP was recorded.

Low-to-moderate risk versus high-risk patients

The characteristics of patients with low-to-moderate and high or very high added cardiovascular risk are presented in Table 3. Patients with high or very high added risk were pooled together for analysis purposes in a unique group named high-risk cases. High-risk patients were older (63.8 versus 56.6 years) and were more frequently men (54.6 versus 51.6%). In both groups there were remarkable differences between clinic and ambulatory BP. In high-risk patients clinic BP was 20.2 (systolic) and 10.2 (diastolic) mmHg higher than day ambulatory BP (relative difference in systolic BP 15.3%). In low-to-moderate risk patients the difference was 12.7/6.6 mmHg (relative difference in systolic BP 9.6%).

The control rate of clinic BP less than 140/90 mmHg was 12.8% in high-risk patients and 27.0% in low-to-moderate risk cases. Nevertheless, control rates of 24-h ambulatory BP less than 125/80 mmHg were 23.7 and 36.1%, respectively.

The most remarkable differences in ABPM components between low-to-moderate and high-risk patients were observed in systolic BP. Systolic BP was higher in every ABPM period in high-risk patients; the major difference being the level of BP during the night. Systolic BP was 6.8 mmHg higher during the day (relative difference 5.2%) and 9.2 mmHg higher (relative difference 7.8%) during the night. High-risk patients also showed a higher BP variability (19.4 versus 13.7%).

As shown in Table 3, high-risk patients were receiving more antihypertensive treatment than low-to-moderate risk cases (mean number of antihypertensive drugs 1.9 ± 1.3 versus 1.1 ± 1.1).

Circadian pattern

A non-dipping pattern was observed in 47.9% of patients with low-to-moderate risk, whereas this abnormality was present in 58.7% of high-risk cases (OR 1.54; 95% CI 1.45–1.64). The prevalence of the two-category circadian classification of BP and that of the four-category classification are shown in Fig. 1. As exposed in the four-category distribution, the difference in the non-dipper prevalence between low-to-moderate and high-risk patients was almost entirely caused by differences in the prevalence of a riser profile (9.7 versus 17.7%).

An analysis of the dipper/non-dipper prevalence according to four 24-h systolic BP strata was performed (Fig. 2). In both high-risk and low-to-moderate risk patients the prevalence of a non-dipping pattern increased as mean systolic BP increased. In high-risk cases there were 56.0% of non-dippers in the stratum with ambulatory systolic BP less than 135 mmHg, 57.3% in cases with 135–145 mmHg, 62.2% in cases with 145–155 mmHg, and 69.0% in cases with mean systolic BP greater than 155 mmHg. In low-to-moderate risk patients these proportions were 45.7, 49.9, 56.7, and 70.0%, respectively. In the lowest levels of ambulatory BP, high-risk patients showed a higher prevalence of non-dipping BP than that observed in lower-risk cases, but in the highest levels of 24-h BP the proportion of non-dippers was similar.

Cases with office grade 3 hypertension

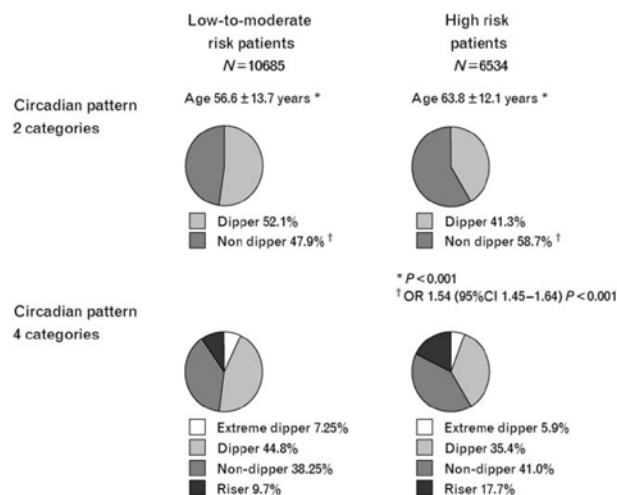
There were 1652 patients with office BP of 180 mmHg or greater (systolic) and 110 mmHg (diastolic; 9.6% of the

Table 3 Comparison between patients with low-to-moderate added risk and patients with high added risk^a

Variable	Low-to-moderate added risk	High added risk	P
No. (%)	10 685 (62.1)	6534 (37.9)	–
Age (years)	56.6 \pm 13.7	63.8 \pm 12.1	< 0.001
Male sex (%)	55.6 (51.6)	54.6 (54.6)	< 0.001
Mean no. of antihypertensive drugs	1.1 \pm 1.1	1.9 \pm 1.3	< 0.001
Clinic SBP (mmHg)	144.5 \pm 15.8	158.8 \pm 21.0	< 0.001
Clinic DBP (mmHg)	87.4 \pm 10.1	89.9 \pm 13.5	< 0.001
24-h Ambulatory SBP (mmHg)	128.4 \pm 13.1	135.8 \pm 16.2	< 0.001
24-h Ambulatory DBP (mmHg)	77.8 \pm 9.6	77.0 \pm 11.2	< 0.05
Day ambulatory SBP (mmHg)	131.8 \pm 13.6	138.6 \pm 16.6	< 0.001
Day ambulatory DBP (mmHg)	80.8 \pm 10.1	79.7 \pm 11.7	< 0.05
Night ambulatory SBP (mmHg)	118.5 \pm 14.9	127.7 \pm 18.5	< 0.001
Night ambulatory DBP (mmHg)	68.9 \pm 9.7	69.6 \pm 11.4	< 0.05
Clinic BP < 140/90 mmHg (%)	27.0	12.8	< 0.001
24-h Ambulatory BP < 125/80 mmHg (%)	36.1	23.7	< 0.001
Day ambulatory BP < 135/85 mmHg (%)	51.1	39.3	< 0.001
Night ambulatory BP < 120/70 mmHg (%)	45.3	30.6	< 0.001
High variability of SBP ^b (%)	11.9	17.0	< 0.001

BP, Blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure. Quantitative values are expressed as mean \pm SD. Qualitative variables are expressed as number or percentages. ^a Stratification of risk was performed following 2003 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines [21]. Patients classified as having 'average risk' (839, 4.9% of the 17 219-patient sample) were included in the group with low-to-moderate added risk for this analysis. Patients classified as having high or very high added risk were analysed as a unique group named 'high added risk'. ^b The definition of 'high variability of SBP' was a standard deviation of SBP > 15 mmHg.

Fig. 1



Prevalence of circadian patterns in patients with low-to-moderate cardiovascular risk and patients with high cardiovascular risk. CI, confidence interval; OR, odds ratio.

whole sample, 25.3% of the high-risk group). A remarkable dispersion of 24-h ambulatory systolic BP values was observed within this group. More than 80% of these cases presented with an ambulatory systolic BP less than 160 mmHg. Furthermore, there were more patients (97 cases, 5.9%) showing an optimal ambulatory systolic BP of less than 120 mmHg than patients with confirmed levels of 180 mmHg or greater (59 cases, 3.6%).

Discussion

Our study evaluated for the first time a series of ABPM variables, which have been related to cardiovascular outcomes, in a vast sample of high-risk hypertensive patients recruited in daily practice conditions. The main findings were as follows. First, there was a wide discrepancy between clinic and ambulatory BP, particularly in patients with grade 3 hypertension at the office. Second, high-risk patients had the most unfavorable ambulatory BP levels when compared with low-to-moderate risk patients in spite of receiving much more antihypertensive treatment. Third, high-risk hypertensive patients showed a high prevalence of circadian rhythm abnormalities.

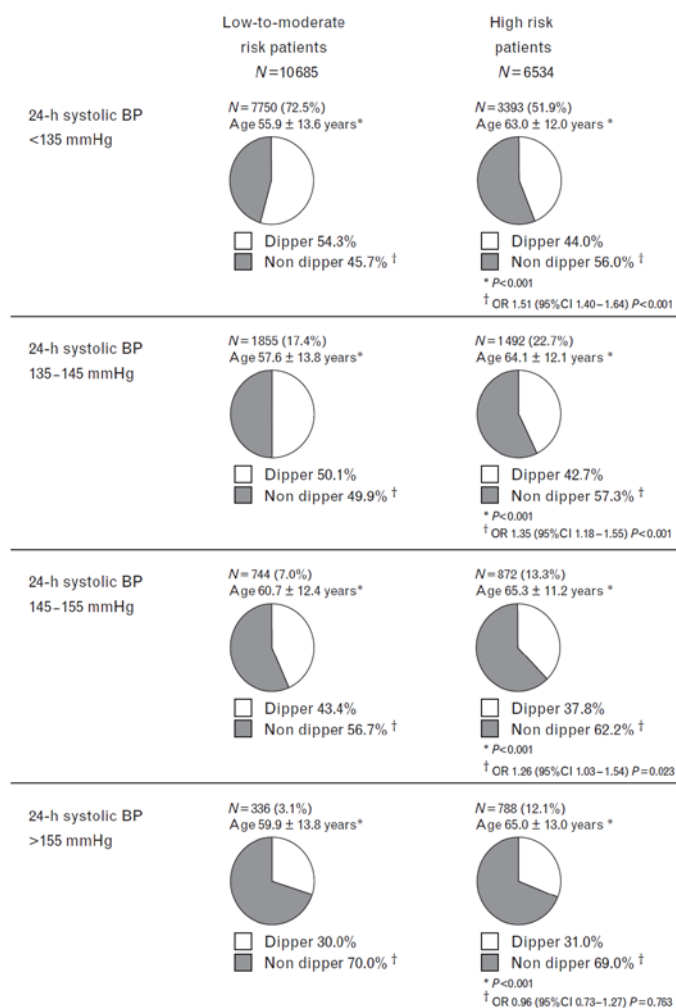
Differences between office and ambulatory BP have been a repeated finding in previous studies. In our series, high-risk patients showed a BP approximately 20/10 mmHg higher at the office than during the activity period of ABPM. Meanwhile, low-to-moderate risk cases had a less pronounced difference of approximately 13/7 mmHg. The

difference in systolic BP of 15.3 versus 9.6%, respectively, could be partly related to the absolute level of BP. Staessen *et al.* [24] reported that patients with established hypertension had a 12.4% higher systolic BP at the office and cases with borderline hypertension had a 9.0% higher systolic clinic BP. It could be expected that the prevalence of an idiopathic white-coat effect would be the same in low-to-moderate risk and high-risk patients. So the wider difference between clinic and ambulatory BP in high-risk cases must be interpreted with caution. The alerting reaction that is involved in the white-coat phenomenon has been related to sympathetic activation [25]. High-risk hypertensive patients, with presumably more advanced vascular dysfunction, could suffer from a maladaptive response to sympathetic stimuli and therefore show a higher white-coat effect. Another parameter that has been related to various stressors is BP variability. In our patients a high BP variability was present in approximately 12% of low-to-moderate risk cases compared with approximately 17.0% in high-risk patients. Studies evaluating a presumably adverse impact of the office–ambulatory BP difference or that of an increased BP variability failed to demonstrate their independent association with the incidence of cardiovascular events [26–28]. It has been proposed that these abnormalities should be seen as markers of increased vascular damage [18].

It is known that, as a result of habituation and regression to the mean, BP generally falls with repeated measurement.

982 Journal of Hypertension 2007, Vol 25 No 5

Fig. 2



Prevalence of dipper/non-dipper pattern according to four strata of 24-h systolic blood pressure. Comparison between low-to-moderate risk and high-risk patients. BP, Blood pressure; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

In this study, two BP readings from a single visit were averaged to characterize clinical BP. The gap between ABPM-based and clinical BP control would probably be somewhat smaller if more than two readings of casual BP had been taken [29]. Another consequence of the difference between office and ambulatory BP is the change

in estimating BP control rates. Our data show that the evaluation of BP control rates with ABPM offers a less discouraging approach than that obtained with office data for the attainment of BP goals in high-risk patients, confirming previous data from our group in the total hypertensive population [30].

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

The prevalence of non-dippers was significantly higher within high-risk compared with low-to-moderate risk patients. A higher prevalence of a riser profile within high-risk cases ($\approx 18\%$ versus $\approx 10\%$, respectively) was the main reason for the difference in the circadian pattern between the two groups of patients. Opportunities to compare our results with those from other studies are scarce. Cuspidi *et al.* [15] recently reported that the prevalence rates of a non-dipping pattern were 28.5% in low-risk, 32.6% in medium-risk, and 42.2% in high-risk hypertensive individuals. The authors evaluated a series of 580 untreated patients, and cases with office grade 3 BP, diabetes, or associated clinical conditions were excluded. In our study, these situations were not excluded and the majority of patients ($\approx 70\%$) were receiving antihypertensive drugs. The mean age of our patients was 10 years above that of the above-mentioned study. Furthermore, Cuspidi *et al.* [15] used a high-quality approach to target organ damage with the systematic performance of echocardiography, carotid ultrasonography, and the measurement of albuminuria. The vast majority of our patients were recruited in primary-care settings where the advanced techniques for the early detection of target organ damage are not usually available. Then, our high-risk patients could represent a group with a particularly high-risk profile probably reflecting the daily practice conditions upon which our study was based.

A correlation between systolic BP and a circadian BP pattern, consisting of the higher the systolic BP the higher the prevalence of a non-dipper profile has not previously been reported. The higher stratum of ambulatory systolic BP was accompanied by a prevalence of non-dippers of approximately 70% that was similar in both low-to-moderate and high-risk patients. On the other hand, and confirming the influence of global risk on the non-dipping pattern, patients in the lowest levels of ambulatory BP with high-risk showed an elevated prevalence of non-dipping BP. The detection of non-dippers within high-risk patients with apparently controlled hypertension could be of importance because abnormalities in ambulatory BP, particularly during the night period, could be closely linked with the residual risk that treated hypertensive individuals suffer from.

Our study has a series of limitations that deserve discussion. First, the investigators made the indications for ABPM following current recommendations and not a tight schedule. We can not exclude a selection bias of cases with suspected white-coat hypertension within low-to-moderate risk patients and cases with uncontrolled hypertension within the high-risk group. This potential bias could lead to a wider than expected dichotomization of risk between the low-to-moderate and high-risk groups. Second, we classified dippers and non-dippers with a single 24-h ABPM. A poor reproducibility of the circadian profile with

a unique registry has been recognized, and repeated ABPM sessions or 48-h ABPM would provide a more accurate classification of circadian patterns, but the application of these procedures in large-scale studies or in daily practice is clearly not feasible. Furthermore, studies describing the relationship between ambulatory BP and cardiovascular morbidity and mortality have usually been based on a single 24-h registration. Third, we used categorical definitions for the dipper/non-dipper status and for the level of cardiovascular risk. This methodology could be improved by managing these variables as continuous measurements with the night-to-day ratio for the former and with quantitative approaches of risk stratification or quantitative markers of cardiovascular damage such as left ventricular mass, microalbuminuria, or estimated glomerular filtration rate. Finally, our study was a cross-sectional analysis that did not permit prognostic conclusions. Nevertheless, the large number of patients included makes our data valuable in evaluating the BP components offered by ABPM and the prevalence of the circadian profiles in high-risk hypertensive individuals.

In conclusion, high-risk hypertensive patients showed a remarkable discrepancy between BP values obtained at the office and those observed with ABPM, with a high prevalence of a non-dipping pattern. The finding of this pattern was also independently motivated by the presence of elevated systolic BP. These observations support the recommendation for a wider use of ABPM in high-risk hypertensive patients.

Acknowledgements

Sponsorship: The Spanish Society of Hypertension ABPM Registry is supported by an unrestricted scientific grant from LACER Spain.

There are no conflicts of interest.

References

- 1 Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; **354**:2368–2374.
- 2 Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, *et al.* Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 2005; **45**:240–245.
- 3 Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005; **45**:499–504.
- 4 Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; **111**:1777–1783.
- 5 Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, *et al.* Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; **24**:793–801.
- 6 Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; **31**:712–718.
- 7 Staessen J, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, *et al.* Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; **282**:539–546.

984 *Journal of Hypertension* 2007, Vol 25 No 5

- 8 Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, *et al.*, for the Office versus Ambulatory Pressure Study. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; **348**:2407–2415.
- 9 Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, *et al.* Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; **46**:156–161.
- 10 Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004; **22**:1663–1666.
- 11 Björklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24-hour ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens* 2004; **22**:1691–1697.
- 12 Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, *et al.* Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; **20**:2183–2189.
- 13 Parati G, Rizzoni D. Assessing the prognostic relevance of blood pressure variability: discrepant information from different indices. *J Hypertens* 2005; **23**:483–486.
- 14 Muntner P, DeSalvo KB, Wildman RP, Raggi P, He J, Whelton PK. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of cardiovascular disease risk factors among noninstitutionalized patients with a history of myocardial infarction and stroke. *Am J Epidemiol* 2006; **163**:913–920.
- 15 Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Zanchetti A. Nocturnal non-dipping pattern in untreated hypertensive at different cardiovascular risk according to the 2003 ESH/ESH guidelines. *Blood Press* 2006; **15**:37–44.
- 16 Stolarz K, Staessen JA, O'Brien OT. Night-time blood pressure: dipping into the future. *J Hypertens* 2002; **20**:2131–2133.
- 17 O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement is indispensable to good clinical practice. *J Hypertens* 2003; **21** (Suppl. 2):S11–S18.
- 18 Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R. Clinical usefulness of ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15** (Suppl. 1):S30–S33.
- 19 White WB. Expanding the use of ambulatory blood pressure monitoring for the diagnosis and management of patients with hypertension. *Hypertension* 2006; **47**:14–15.
- 20 Marin R, de la Sierra A, Amario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M, *et al.* in association with the Spanish Society of Hypertension. Spanish league for the fight against arterial hypertension (SEH-LELHA) [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2005; **125**:24–34.
- 21 Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**:1011–1053.
- 22 O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallon JM, Mancia G, *et al.* European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; **21**:821–848.
- 23 O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, *et al.* Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; **320**:1128–1134.
- 24 Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, *et al.* Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The 'Ad Hoc' Working Group. *Hypertension* 1997; **29**:30–39.
- 25 Palatini P, Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Garbelotto R, Pessina AC. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity. *J Hypertens* 2006; **24**:1375–1381.
- 26 Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996; **1**:3–11.
- 27 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Prognostic significance of white-coat effect. *Hypertension* 1997; **29**:1218–1224.
- 28 Kikuya M, Hozawa A, Ohkubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, *et al.* Prognostic significance of blood pressure and heart rate variability. *Hypertension* 2000; **36**:901–906.
- 29 Verberk WJ, Kroon AA, Thien T, Lenders JW, van Montfrans GA, Smit AJ, de Leeuw PW. Prevalence of the white-coat effect at multiple visits before and during treatment. *J Hypertens* 2006; **24**:2357–2363.
- 30 Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, de la Sierra A, de la Cruz JJ, *et al.* Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension* 2007; **49**:62–68.



ORIGINAL ARTICLE

Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes

Manuel Gorostidi¹, Alejandro de la Sierra², Olga González-Albarrán³, Julián Segura⁴, Juan J de la Cruz⁵, Ernest Vinyoles⁶, José L Llisterri⁷, Pedro Aranda⁸, Luis M Ruilope⁴ and José R Banegas⁵, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators⁹

Our aim was to assess the ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) characteristics or patterns in hypertensive patients with diabetes compared with non-diabetic hypertensives. We performed a cross-sectional analysis of a 68 045 patient database from the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry, a nation-wide network of > 1200 primary-care physicians performing ABPM under standardized conditions in daily practice. We identified 12 600 (18.5%) hypertensive patients with diabetes. When compared with patients without diabetes, diabetic hypertensives exhibited higher systolic blood pressure (BP) levels in every ABPM period (daytime 135.4 vs. 131.8, and nighttime 126.0 vs. 121.0 mm Hg, $P < 0.001$ for both) despite they were receiving more antihypertensive drugs (mean number 1.71 vs. 1.23, $P < 0.001$). Consequently, diabetic patients suffered from lack of control of BP more frequently than non-diabetic subjects particularly during the night (65.5% vs. 57.4%, $P < 0.001$). Prevalence of a non-dipping BP profile (64.2% vs. 51.6%, $P < 0.001$) was higher in diabetic patients. In the other hand, prevalence of 'white-coat' hypertension in diabetic patients was 33.0%. We conclude that there was a remarkably high prevalence of alterations in ABPM in patients with diabetes. Abnormalities in systolic BP, particularly during the night, and in circadian BP pattern could be linked with the excess of BP-related cardiovascular risk of diabetes. A wider use of ABPM in diabetic patients should be considered.

Hypertension Research (2011) 34, 1185–1189; doi:10.1038/hr.2011.100; published online 11 August 2011

Keywords: ambulatory blood pressure monitoring; circadian profile; diabetes; hypertension control

INTRODUCTION

Hypertension affects the majority of patients with diabetes and constitutes a major risk factor for vascular complications.¹ Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) provides a high-quality approach in estimating the true levels of blood pressure (BP).² Several population- and patient-based studies have showed the benefits of ABPM in exploring the relationship between BP and cardiovascular events.^{3,4} A series of reports dealing with diabetic patients have also shown a close correlation between ambulatory BP and diabetic complications.^{4,5} Evidences are available for the entire cardiorenal continuum of diabetic damage from the prediction of microalbuminuria by early changes in nocturnal BP in type 1 patients⁶ to the effect of a riser pattern on mortality in patients with type 2 diabetes.⁷ Nevertheless, information about the ABPM characteristics of large cohorts of diabetic hypertensives attending primary care centers is scarce. We aimed to assess such characteristics in comparison with non-diabetic hypertensives by using the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry.

METHODS

The Spanish Society of Hypertension ABPM registry

The methods of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry have been reported previously.^{8,9} Briefly, >1200 primary care physicians perform ABPM under standardized conditions. They send the registries together with corresponding clinical data through a web platform (<http://www.cardiorisc.com>) and receive a result report on real time. The protocol was approved by a series of Ethics Committees from different sites of Spain and patients gave an informed consent.

Patients

Inclusion criteria were a diagnosis of hypertension, age ≥ 18 years and a conventional indication for ABPM.¹⁰ Briefly, indications for ABPM were a suspected 'white-coat' hypertension, assessment of drug treatment efficacy, assessment of dipper status, resistant hypertension and high-risk hypertension. Diagnosis of hypertension was established following the Spanish Society of Hypertension guidelines,¹¹ which, for diagnosis and classification purposes, adopt the 2003 recommendations of the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC).¹² In summary, the diagnosis of

¹Nephrology Service, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, Spain; ²Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Mutua Terrassa, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Endocrinology Service, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ⁴Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁵Department of Preventive Medicine, Universidad Autónoma, Madrid, Spain; ⁶CAP La Mina, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁷Centro de Salud Ingeniero Benlloch, Valencia, Spain and ⁸Nephrology Service, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, Spain

⁹A list of investigators is available at <http://www.cardiorisc.com>

Correspondence: Dr M Gorostidi, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Central de Asturias, Celestino Villamil s/n, Oviedo 33006, Asturias, Spain.
 E-mail: manuel.gorostidi@sespa.princast.es

Received 3 December 2010; revised 31 March 2011; accepted 21 April 2011; published online 11 August 2011



hypertension was based on a series of BP measurements, taken on separate occasions, showing values $\geq 140/90$ mm Hg. Exclusion criteria for entering in this study were an arm circumference above 42 cm and highly irregular arrhythmias.

ABPM assessment

More than 900 Spacelabs 90207 devices (Spacelabs, Redmond, Washington, DC, USA) were used for 24-h ABPM. The monitors recorded BP every 20 min during the 24 h. The vast majority of registries were performed on working days and the patients were instructed to maintain their usual activities. Cuffs of large-adult size were used when arm circumference was between 35 and 42 cm. Daytime and nighttime periods were defined in each case according to the patient self-reported data of going-to-bed and waking-up hours. Quality controls were performed to exclude registries not fulfilling any of pre-specified criteria, which were (1) 24-h duration, (2) 1 BP measurement per hour at least, (3) 14 BP recordings during the activity period at least and (4) 7 BP recordings during the rest period at least.^{10,13}

Variables

Clinical information was collected via an electronic case record form. This included age, gender, weight, height, waist circumference, duration of hypertension, known cardiovascular risk factors, such as smoking habit, dyslipidemia and family history of premature cardiovascular disease at age <55 years in men or <65 years in women, data about target organ damage and previous cardiovascular events, and number and type of antihypertensive drugs if the patient was under pharmacological treatment. Definitions for variables were those of the 2003 ESH/ESC guidelines.¹² Diabetes diagnosis was performed following the American Diabetes Association criteria of having a fasting plasma glucose ≥ 126 mg dl⁻¹, a 2-h value in an oral glucose tolerance test ≥ 200 mg dl⁻¹ or a random plasma glucose concentration ≥ 200 mg dl⁻¹ when symptoms are present.¹ Office BP was recorded according the recommendations of the 2003 ESH/ESC guidelines. In summary, two BP determinations were performed in the sitting position after a 5-min resting period with a calibrated mercury sphygmomanometer or a validated automatic oscillometric device. Appropriate size of cuff (large-adult) was used when arm circumference was 35–42 cm. The reference value was the average of the two measurements.

Definitions of control

Office BP was considered as controlled when the reference value was $<140/90$ mm Hg. Control of ambulatory BP was considered for the three conventional periods of ABPM when average BP levels were $<135/85$ mm Hg (daytime), $<120/70$ mm Hg (nighttime) and $<130/80$ mm Hg (24 h).¹³ These office and daytime BP thresholds were used to establish the diagnoses of office resistant control or 'white-coat' (office BP $\geq 140/90$ mm Hg and daytime ambulatory BP $<135/85$ mm Hg) and isolated office control or masked hypertension (office BP $<140/90$ mm Hg and daytime ambulatory BP $\geq 135/85$ mm Hg). A parallel analysis with clinic BP $<130/80$ mm Hg and daytime ambulatory BP $<125/75$ mm Hg was also performed.

Definitions of circadian patterns

A normal dipping pattern (dipper) was diagnosed when the reduction in the average systolic BP during the night period was $>10\%$ of mean systolic BP during the day. When this proportion was $>20\%$ the patient was classified as extreme dipper. An abnormal dipping pattern (non-dipper) was diagnosed when night average systolic BP levels were $<10\%$ with respect to day values. When mean night systolic BP was higher than day one the patient was classified as riser. Night-to-day ratio of systolic BP (mean nighttime systolic BP \div mean daytime systolic BP) was also used to assess circadian profiles.

Data analysis

Qualitative variables are expressed as number and percentages and quantitative variables as mean (s.d.). Differences between groups were sought using χ^2 test for qualitative variables and Student's *t*-test for quantitative data. Numerical variables were adjusted for age, sex, body mass index and the presence of established cardiovascular disease by multivariate analysis of variance, and categorical variables were adjusted for the same confounding factors by

multiple logistic regression. A value of $P < 0.05$ was considered to indicate statistical significance. All analyses were two-tailed. The SPSS for Windows version 13.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis.

RESULTS

The basic characteristics of patients included in our database have been reported previously.^{8,9} In brief, we deal with patients of 58.5 years of age, 53.1% male, with a high prevalence of overweight and obesity (45.1% and 35.8%, respectively), and of accompanying cardiovascular risk factors, but a relatively low prevalence of established cardiovascular disease.

Data from the comparison between patients with or without diabetes are shown in Table 1. Diabetic subjects were older, more frequently male, and exhibited higher prevalences of accompanying risk factors and vascular disease. Patients with diabetes were receiving a higher number of antihypertensive drugs per day.

Table 2 shows data from office BP and ABPM. Office systolic BP was higher and office diastolic BP was lower in patients with diabetes than in non-diabetic individuals. Ambulatory systolic BP levels were higher in diabetic patients with respect to that from non-diabetic subjects in every ABPM period being differences wider during the night. Consequently, lack of control of daytime BP (51.5% vs. 49.0%) and nighttime BP (65.5% vs. 57.4%) was more frequent within diabetic patients than in their counterparts.

Figure 1 shows the distribution of diabetic patients according to clinic and daytime ambulatory BP. Approximately 15% showed concordant control of office and ambulatory BP and nearly 50% showed concordant lack of control. The prevalence of office resistant control ('white-coat') was 33.0% and that of isolated office control (masked hypertension) was 4.9%. When this figure was analyzed with the other cutoff values, clinic BP 130/80 mm Hg and daytime BP 125/75 mm Hg, prevalence of concordant control, concordant lack of control, 'white-coat' and masked hypertension were 3.7%, 77.6%, 15.4% and 3.3%, respectively.

Figure 2 shows the prevalences of the circadian patterns. A non-dipping BP was observed in 64.2% of diabetic patients whereas this abnormality was present in 51.6% of their counterparts. This was mainly because of the difference in the prevalence of the riser pattern as shown in the four-category distribution of the circadian profiles, 21% of patients with diabetes suffered from a riser pattern of BP. Sub-analysis of circadian profiles was performed by weight status and by the presence or absence of established cardiovascular disease. The diabetes condition conferred a worse circadian pattern independently of a body mass index $<$ or ≥ 30 kg m⁻² or the presence/absence of cardiovascular disease. Table 3 shows the night-to-day ratio of systolic BP for all these subgroups.

DISCUSSION

To our knowledge this is the largest study to date evaluating ABPM in hypertensive patients with diabetes. More than 50% of these subjects had their daytime BP uncontrolled and two of three patients had nocturnal hypertension and/or a blunted circadian pattern of BP. One of five diabetic patients showed a riser profile of nocturnal BP. These abnormalities were more frequent in diabetic subjects than in their diabetes-free counterparts. On the other hand, 33% of patients with diabetes showed the so-called 'white-coat' hypertension.

Assessment of control rates of hypertension using ABPM offers a much better figure than that based in office measurements.⁸ In our series, 20.3% of patients with diabetes showed clinic BP levels $<140/90$ mm Hg whereas 48.5% of patients had daytime ambulatory BP $<135/85$ mm Hg. Nevertheless, the burden of uncontrolled

Table 1 Comparison between diabetic and non-diabetic patients. General characteristics

Variable	Patients with diabetes	Patients without diabetes	Significance ^a
Basic characteristics			
Number	12 600	55 445	
Age (years)	63.8 ± 11.5	57.3 ± 14.1	<0.001
Male subjects (%)	55.4	52.6	<0.001
Duration of hypertension (years)	7.20 ± 8.01	5.57 ± 6.84	<0.001
BMI (kg m ⁻²)	30.1 ± 4.92	28.6 ± 4.52	<0.001
Overweight, BMI 25 to <30 kg m ⁻² (%)	40.6	46.2	<0.001
Obesity, BMI ≥30 kg m ⁻² (%)	47.0	33.3	<0.001
Fasting glucose (mg dl ⁻¹)	142.4 ± 43.2	97.2 ± 14.2	<0.001
Accompanying risk factors^b			
Family with premature vascular disease (%)	13.3	12.6	0.045
Smoking (%)	14.2	17.3	<0.001
Dyslipidaemia (%)	59.3	33.2	<0.001
Abdominal obesity (%)	52.0	39.3	<0.001
Target organ damage^b			
Any manifestation of subclinical damage (%)	25.0	10.9	<0.001
Established vascular disease^b			
Coronary heart disease (%)	11.3	4.6	<0.001
Cerebrovascular disease (%)	6.5	3.4	<0.001
Congestive heart failure	3.3	1.5	<0.001
Renal disease (%)	3.8	1.3	<0.001
Any cardiovascular disease	21.6	9.9	<0.001
Antihypertensive treatment			
Non-drug treatment (%)	21.0	39.5	<0.001
Monotherapy (%)	20.0	23.4	<0.001
Receiving a two-drug combination (%)	25.1	20.2	<0.001
Receiving a three-drug combination (%)	20.2	11.4	<0.001
Receiving four or more drugs (%)	13.6	5.6	<0.001
Mean number of antihypertensive drugs	1.71 ± 1.43	1.25 ± 1.27	<0.001
Type of drug			
ACE inhibitors (%)	21.7	10.0	<0.001
ARBs (%)	28.8	16.1	<0.001
Diuretics (%)	40.0	26.5	<0.001
Calcium antagonists (%)	26.7	14.7	<0.001
β-blockers (%)	19.7	16.4	<0.001
α-blockers (%)	10.4	4.9	<0.001
Other (%)	1.0	0.5	<0.001

Abbreviations: ACE, angiotensin converting enzyme; ARBs, angiotensin II receptor blockers; BP, blood pressure; BMI, body mass index. Quantitative variables are expressed as mean ± s.d. Qualitative variables are expressed as percentages.

^aDifferences between groups were sought using χ^2 test for qualitative variables and Student's *t*-test for quantitative data. Numerical variables were age, sex and BMI adjusted by multivariate analysis of variance, and categorical variables were age, sex and BMI adjusted by multiple logistic regression.

^bDefinitions of concomitant risk factors and established vascular diseases were that of the 2003 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension.¹²

ambulatory hypertension was enormous. Almost 52% of diabetic patients had daytime BP ≥135/85 mm Hg and two of three cases had nighttime hypertension. When a more strict threshold of control was applied (daytime BP <125/75 mm Hg) the figure of lack of control was >80%. We had previously observed the finding of a worse control rate during the night than day in our general sample of high-risk hypertensives.⁹ Diabetic patients in our study, as in many others, showed a worse cardiovascular risk profile with respect to that observed in patients without diabetes. It has been suggested that a high night-to-day ratio of BP could be a marker of vascular damage or disease.¹⁴ Moreover, the traditional management of hypertension with office-based measurement of BP could lead to higher control rates during the activity period. This has been related to the fact that many antihypertensive drugs do not encompass a complete 24-h period.¹⁵

The unfavorable control rates of ambulatory BP showed by diabetic patients with respect to those in non-diabetic subjects were observed in spite of diabetic patients were receiving more antihypertensive treatment. Vascular hypertrophy and atherosclerosis could justify the apparent paradox of receiving a more intense treatment to obtain a poorer control rate of hypertension. Premature drug treatment when BP is in the high normal range, as recommended by the guidelines for management of hypertension,¹² should improve the chances of obtaining adequate goals by primary prevention of subclinical vascular damage.

One of the main indications for ABPM is the study of the 'white-coat' phenomenon.^{2,10-13} In our series the prevalence of 'white-coat' hypertension (isolated clinic hypertension in untreated patients or office resistant control when treated) was 33%. The prevalence of 'white-coat' hypertension in other studies dealing with diabetic patients ranged between 14 and 51%.¹⁶ Disparities between studies may be related to differences concerning sampling criteria and definition of 'white-coat' hypertension.

Studies about prognosis of 'white-coat' hypertension in diabetic patients offered conflicting results. Whereas a 4-year follow-up study did not find worse outcomes within cases of 'white-coat' hypertension than in normotensive patients,¹⁷ a cross-sectional analysis described diabetic patients with 'white-coat' hypertension as having an increased risk for diabetic retinopathy and nephropathy.¹⁶ Differences between studies probably reflect that 'white-coat' hypertension confers lower dangers than sustained hypertension but higher risks than true normotension.

The 'white-coat' phenomenon in diabetic patients must be interpreted with caution because the majority of studies used, as we did, the standard definition of an office BP ≥140/90 mm Hg and a daytime ambulatory BP <135/85 mm Hg. Clinic BP goal in diabetes is <130/80 mm Hg but a similar threshold for the ambulatory BP goal is lacking. Nevertheless, the 130/80-target has been recently questioned in the 2009 reappraisal of European guidelines on hypertension management.¹⁸ With respect to ambulatory BP, those levels defined as optimal by the American Heart Association Scientific Statement about BP measurement¹³ could serve as goals in diabetic patients whereas specific data are available.

Prevalence of masked hypertension was low in our series because the main inclusion criterion was a previous diagnosis of hypertension and an established indication for ABPM. Prevalence of masked hypertension in series evaluating normotensive patients with diabetes was 25–50%¹⁹⁻²² or >40% in diabetic hypertensives showing adequate control of BP.²³ These studies have shown that masked hypertension conferred unfavorable outcomes, thus evaluation of ambulatory BP may be indicated in normotensive diabetic patients²¹ and in hypertensive cases with controlled office BP.



ABPM in diabetes
M Gorostidi et al

1188

Table 2 Comparison between diabetic and non-diabetic patients. Clinic blood pressure and ambulatory blood pressure monitoring data

Variable	Patients with diabetes (n 12 600)	Patients without diabetes (n 55 445)	Significance ^a
Clinic systolic BP (mm Hg)	151.0 ± 20.8	147.7 ± 19.0	<0.001
Clinic diastolic BP (mm Hg)	84.4 ± 12.6	86.7 ± 12.4	<0.001
Daytime systolic BP (mm Hg)	135.4 ± 15.9	131.8 ± 14.6	<0.001
Daytime diastolic BP (mm Hg)	76.6 ± 10.4	79.0 ± 10.8	<0.001
Nighttime systolic BP (mm Hg)	126.0 ± 18.2	121.0 ± 15.9	<0.001
Nighttime diastolic BP (mm Hg)	67.4 ± 10.4	68.6 ± 10.4	<0.001
24-h systolic BP (mm Hg)	133.0 ± 15.7	129.0 ± 14.2	<0.001
24-h diastolic BP (mm Hg)	74.2 ± 9.9	76.3 ± 10.3	<0.001
Clinic BP ≥ 140/90 mm Hg (%)	79.7	76.7	<0.001
Mean daytime BP ≥ 135/85 mm Hg (%)	51.5	49.0	<0.001
Mean nighttime BP ≥ 120/70 mm Hg (%)	65.5	57.4	<0.001
Mean 24-h BP ≥ 130/80 mm Hg (%)	40.7	44.6	<0.001

Abbreviations: BP, blood pressure; BMI, body mass index.

Quantitative variables are expressed as mean ± s.d. Qualitative variables are expressed as percentages.

^aDifferences between groups were sought using Student's *t*-test for quantitative data and χ^2 test for qualitative variables. Numerical variables were age, sex, BMI and presence of cardiovascular disease adjusted by multivariate analysis of variance, and categorical variables were age, sex, BMI and presence of cardiovascular disease adjusted by multiple logistic regression.

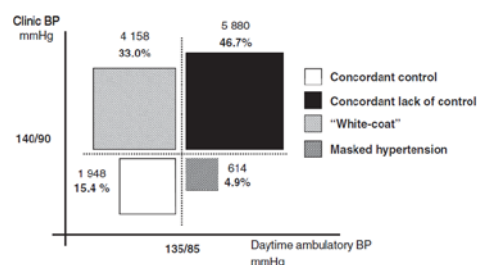


Figure 1 Distribution of 12 600 hypertensive patients with diabetes according to clinic and ambulatory blood pressure (BP). The term 'white-coat' refers to isolated clinic hypertension in untreated patients and to office resistant control in treated patients. 'Concordant lack of control' should be interpreted as true hypertension in the case of untreated subjects and 'masked hypertension' should be interpreted as isolated office control in treated subjects.

Prevalence of abnormalities in circadian pattern was remarkably high in our series of diabetic hypertensives. Two of 3 cases were non-dippers and the extreme form of this pattern, the riser profile, was present in 21% of diabetic patients. The diabetes condition seemed to have a pivotal role in the circadian profile of BP. As showed in Table 3, diabetics suffered from the most unfavorable night-to-day ratios independently of obesity or cardiovascular disease status, two well-recognized figures of worsened circadian patterns. Furthermore, non-obese diabetics showed a higher night-to-day ratio than non-diabetic obese, and diabetics free of established cardiovascular disease also showed a higher ratio than non-diabetics with cardiovascular disease. Cases with diabetes also showed a worse conventional cardiovascular risk profile (Table 1) than that observed in non-diabetic patients. In our experience, the burden of cardiovascular risk was the main determinant for a blunted nocturnal BP decrease.^{24,25} The contribution of the absence of a nocturnal BP fall is controversial in patients with diabetes. Absolute BP levels, particularly at night, probably have a higher predictive value for vascular damage than the BP dipper/non-dipper status.^{26–28} Nevertheless, a recent article has reported that type

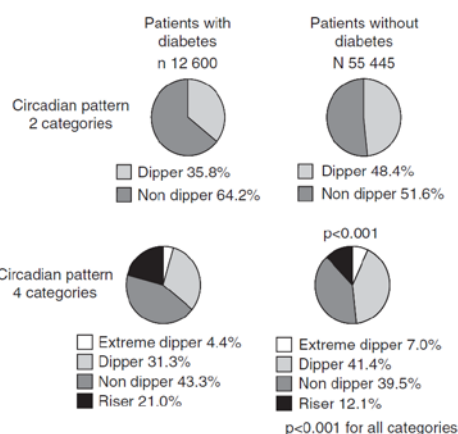


Figure 2 Prevalence of circadian patterns of blood pressure in hypertensive patients with and without diabetes.

2 diabetics with a riser profile of BP showed 88% mortality during a follow-up of 9 years meanwhile mortality in the non-risers was 45%.⁷

This study has some limitations that deserve discussion. First, the cross-sectional design precludes conclusions about prognosis but the large number of patients included makes our data valuable in estimating prevalences of abnormalities in ambulatory BP in hypertensive patients with diabetes. Second, only two BP readings from a unique visit were used to assess office BP. More readings of clinic BP lead to lower estimates because of habituation and regression to the mean. This procedure could only change results about 'white-coat' and masked hypertension. Data about lack of control in ambulatory BP levels and estimates of circadian patterns are not influenced by the methodology of clinic BP measurement. Third, we had no information about diabetes control, that is, hemoglobin A1c, and metabolic control could have a role in BP control. Fourth, a conventional indication of ABPM could lead to a selection bias, which produced

ABPM in diabetes
M Gorostidi et al

1189

Table 3 Comparisons of night-to-day of systolic BP between diabetic and non-diabetic patients according BMI and cardiovascular disease status

	Diabetics	Non-diabetics	P
<i>Comparisons according BMI status</i>			
BMI $\geq 30.0 \text{ kg m}^{-2}$	0.936 ± 0.090	0.916 ± 0.083	<0.001
BMI $< 30.0 \text{ kg m}^{-2}$	0.933 ± 0.090	0.904 ± 0.087	<0.001
	<i>P</i> diabetics	<i>P</i> non-diabetics	
obese vs. non-obese	$=0.136$	<0.001	
<i>Comparisons according the presence or absence of CV disease</i>			
With any CV disease	0.956 ± 0.094	0.924 ± 0.088	<0.001
Without CV disease	0.941 ± 0.094	0.904 ± 0.084	<0.001
	<i>P</i> diabetics with	<i>P</i> non-diabetics with	
vs. without CV disease	<0.001	<0.001	

Abbreviations: BMI, body mass index; CV, cardiovascular. Night-to-day ratio is presented as mean \pm s.d. Differences between groups were sought using Student's *t*-test.

an overestimation of 'white-coat' hypertension and an underestimation of masked hypertension. Fifth, the limitations of reproducibility of a single 24-h ABPM, as performed in our study, are well known, but the application of repeated ABPM sessions or 48-h ABPM to improve the quality of data is not feasible in large-scale studies. Furthermore, studies demonstrating the relationship between ambulatory BP and cardiovascular outcomes have usually been based on a single 24-h ABPM. Despite these limitations, our data are of value for approaching to prevalences of abnormalities that hypertensive patients with diabetes show in ambulatory BP because the large sample size.

In conclusion, hypertensive patients with diabetes showed a remarkably high prevalence of alterations in ABPM. Abnormalities in systolic BP, particularly during the night, and in circadian BP pattern could be linked with the excess of BP-related cardiorenal risk of diabetes. These observations support the recommendation for a wider use of ABPM in diabetic patients.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all the investigators, members of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. A list with their names is available at <http://www.cardiorisc.com>. The Spanish Society of Hypertension ABPM Registry is supported by an unrestricted scientific grant from LACER Spain. The funding body had no role in the study design, analysis and interpretation of data, writing the manuscript, or in the decision to submit the article for publication.

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2010 (Position Statement). *Diabetes Care* 2010; **33**(Suppl 1): S11–S61.
- Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2368–2374.
- Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Jeppesen J, Ibsen H, Imai Y, Staessen J. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7030 individuals. *J Hypertens* 2007; **25**: 1554–1564.
- Moran A, Palmas W, Pickering TG, Schwartz JE, Field L, Weinstock RS, Shea S. Office and ambulatory blood pressure are independently associated with albuminuria in older subjects with type 2 diabetes. *Hypertension* 2006; **47**: 955–961.

- Leitão CB, Canani LH, Silveiro SP, Gross JL. Ambulatory blood pressure monitoring and type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol* 2007; **89**: 315–321.
- Lurie E, Redon J, Kozani A, Pascual JM, Taccone J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; **347**: 797–805.
- Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P, Ali S, Kasstrup J, Smidt UM, Parving HH. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-up study. *J Hypertens* 2007; **25**: 2479–2485.
- Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Sarria A, Ruilope LM. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension* 2007; **49**: 62–68.
- Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra A, Hernández del Rey R, Vinyoles E, Galcerán JM, López-Eady MD, Marín R, Banegas JR, Sarria A, Coca A, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20000-patient database in Spain. *J Hypertens* 2007; **25**: 977–984.
- Ö'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; **21**: 821–848.
- Marín R, de la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)* 2005; **125**: 24–34 [in Spanish].
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**: 1011–1053.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Rocella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans. *Circulation* 2005; **111**: 697–716.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; **370**: 1219–1229.
- Redón J, Roca-Cusachs A, Mora-Macia J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. Analysis of the control of blood pressure using ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2002; **7**: 111–116.
- Kramer CK, Leitão CB, Canani LH, Gross JL. Impact of white-coat hypertension on microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; **31**: 2233–2237.
- Eguchi K, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, Pickering TG, Gerin W, Ogedegbe G, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Cardiovascular prognosis of sustained and white-coat hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. *Blood Press Monit* 2008; **13**: 15–20.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HAJ, van Zwieten PA, Vigiama M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; **27**: 2121–2158.
- Marchesi C, Maresca AM, Solbiati F, Franzetti I, Laurita E, Nicolini E, Gianni M, Guasti L, Marnini P, Venco A, Grandi AM. Masked hypertension in type 2 diabetes mellitus. Relationship with left-ventricular structure and function. *Am J Hypertens* 2007; **20**: 1079–1084.
- Leitão CB, Canani LH, Kramer CK, Boza JC, Pinotti AF, Gross JL. Masked hypertension, urinary albumin excretion rate, and echocardiographic parameters in putative normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; **30**: 1255–1260.
- Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Pickering TG, Shimada K, Kario K. Masked hypertension in diabetes mellitus: a potential risk. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; **9**: 601–607.
- Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindström T, Östgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; **52**: 1258–1264.
- Ben-Dov IZ, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Eursztyn M. Increased prevalence of masked blood pressure elevations in treated diabetic subjects. *Arch Intern Med* 2007; **167**: 2139–2142.
- De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Sobrino J, Llister JL, Alonso J, Vinyoles E, Pallarés V, Sarria A, Aranda P, Ruilope LM. Prevalence and factors associated with circadian blood pressures patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; **53**: 466–472.
- De la Sierra A, Segura J, Gorostidi M, Banegas JR, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Diurnal blood pressure variation, risk categories and antihypertensive treatment. *Hypertens Res* 2010; **33**: 767–771.
- Nakano S, Ito T, Furuya K, Tsuda S, Konishi K, Nishizawa M, Nakagawa A, Kigoshi T, Uchida K. Ambulatory blood pressure level rather than dipper/nondipper status predicts vascular events in type 2 diabetic subjects. *Hypertens Res* 2004; **27**: 647–656.
- Leitão CB, Canani LH, Kramer CK, Moehlecke M, Pinto LC, Ricardo ED, Pinotti AF, Gross JL. Blood pressure means rather than nocturnal dipping pattern are related to complications in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2008; **25**: 308–313.
- Palmas W, Pickering T, Teresi J, Schwartz JE, Eguchi K, Field L, Weinstock RS, Shea S. Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; **10**: 12–20.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Monitorización ambulatoria de la presión en la enfermedad renal crónica

M. Gorostidi¹, G. Fernández Fresnedo², J.M. Galcerán³, J. Segura⁴

¹ Sección de Nefrología. Hospital San Agustín. Avilés. (Asturias). ² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ³ Servicio de Nefrología. Fundación Althaia. Manresa (Barcelona). ⁴ Unidad de Hipertensión. Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 5):123-130.

RESUMEN

El papel del riñón en la hipertensión arterial y la repercusión de ésta en el primero han sido ilustrados con el clásico «villano y víctima». La hipertensión arterial causa daño renal, las enfermedades renales cursan, en general, con cifras elevadas de presión arterial y el control de la hipertensión constituye la base de la prevención primaria y secundaria de la afectación renal. Todos estos conceptos se basan en la determinación clásica de la presión arterial en la consulta. Sin embargo, esta técnica está sujeta a errores de estimación, fundamentalmente de sobrestimación, de la presión arterial real. La monitorización ambulatoria de la presión arterial constituye en la actualidad un criterio de referencia en la valoración no invasiva de la presión arterial. Esta técnica evita la sobreestimación de la presión arterial derivada de la reacción de alerta en la consulta (bata blanca), ofrece la oportunidad de valorar promedios de muchas determinaciones que se correlacionan con el daño orgánico mejor que la toma casual y permite la evaluación cuantitativa y cualitativa de la presión arterial nocturna. En los últimos años se han publicado diversos estudios con datos específicos que establecen que la relación de la presión arterial ambulatoria del paciente renal con las complicaciones de la enfermedad es más estrecha que la derivada de la presión arterial determinada en la consulta.

Palabras clave: Hipertensión. Enfermedad renal crónica. Monitorización ambulatoria. Presión arterial clínica. Síndrome bata blanca.

ABSTRACT

The relationship between hypertension and the kidney has been classically illustrated by the topic "villain and victim". High blood pressure causes renal damage, kidney diseases cause hypertension, and adequate control of blood pressure plays a pivotal role in chronic kidney disease management. These evidences come from studies based on conventional blood pressure measurement at the clinic but this technique is limited by a considerable amount of potential errors. Ambulatory blood pressure monitoring constitutes now a gold standard in the non-invasive approach to real blood pressure and related risks. Ambulatory blood pressure monitoring is the most effective technique for identifying white-coat hypertension. Ambulatory blood pressure monitoring also allows the evaluation of 24-h mean BP levels and offers a unique method for assessment of nocturnal blood pressure. Many recent reports have demonstrated the benefits of ambulatory blood pressure monitoring in the management of renal patients.

Key words: Hypertension. Chronic kidney failure. Ambulatory monitoring. Conventional blood pressure. White-coat hypertension.

INTRODUCCIÓN

La relación entre la presión arterial (PA) y el pronóstico vital individual y colectivo es estrecha, debido a que la elevación de la PA desde niveles óptimos constituye la principal causa de muerte debida a la enfermedad cardiovascular. El impacto en la salud pública de esta relación se basa en la

elevada prevalencia de hipertensión arterial (HTA). En España, esta prevalencia en adultos se sitúa entre el 35 y el 40%, y se aproxima al 70% en mayores de 60 años¹. En el caso concreto de la enfermedad renal crónica (ERC) las relaciones entre ésta y la HTA ofrecen múltiples vertientes: 1) es probable que la causa última de la HTA esencial radique en el riñón; 2) la HTA produce daño renal; 3) una de las principales manifestaciones de la ERC es la HTA, y 4) el control adecuado de la HTA constituye la base de la prevención primaria y secundaria de la ERC². Los conocimientos sobre todos estos hechos se basan mayoritariamente en la

Correspondencia: Manuel Gorostidi Pérez
Sección de Nefrología.
Hospital San Agustín, Avilés (Asturias).
manuel.gorostidi@sespa.princast.es

M. Gorostidi, et al. Monitorización ambulatoria de la presión en la enfermedad renal crónica

determinación de la PA en la consulta o PA casual. Sin embargo, esta técnica se lleva a cabo, en general, de forma poco fiable y con escaso cumplimiento de las recomendaciones³. En los últimos años se ha llamado la atención acerca de que la medida de la PA sigue basándose, en la mayoría de los casos, en una técnica decimonónica sometida a numerosas imprecisiones⁴.

TÉCNICAS DE MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La determinación de la PA en la práctica clínica diaria se realiza mediante tres técnicas indirectas no invasivas: 1) la toma en la consulta (PA clínica o casual); 2) la automedida domiciliar de la PA (AMPA), y 3) la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA). En la tabla 1 se expone una comparación de las ventajas e inconvenientes de estas tres técnicas⁵. La presente revisión se dedica a la MAPA.

MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (MAPA)

El desarrollo de técnicas de medida de la PA ambulatoria se basa en las limitaciones de la toma de la PA clínica. La imprecisión de la medida clásica de la PA tiene tres determinantes fundamentales: 1) la PA presenta una variabilidad marcada, de tal forma que la reproducibilidad de una determinación aislada es escasa; 2) existe una reacción de alerta ante la exploración en ambiente sanitario, el denominado «efecto de bata blanca», que puede conllevar una sobreestimación de los niveles de PA, y 3) la técnica de medida de la PA mediante esfigmomanómetros clásicos está sometida a numerosas fuentes potenciales de error.

Tabla 1. Utilidad de las técnicas de medida de la presión arterial en la evaluación de las variables relacionadas

Variable	PA clínica	AMPA	MAPA
PA real o «verdadera»	Dudosa	Sí	Sí
PA nocturna	No	No	Sí
Ritmo circadiano	No	No	Sí
Perfil <i>dipper/no dipper</i>	No	No	Sí
Incremento matutino de la PA	No	Dudosa	Sí
Duración del efecto de los fármacos	No	Sí	Sí
Variabilidad de la PA	No	Dudosa	Sí
Coste	Mínimo	Escasa ^a	Eficaz ^b

PA: presión arterial; AMPA: automedida de la presión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la PA.

^a El coste de la AMPA es escaso para el sistema sanitario pues habitualmente se deriva al paciente. ^b El coste de la implantación de la MAPA es elevado, pero resulta coste/eficaz a corto-medio plazo en relación fundamentalmente con ahorro farmacéutico.

Modificada de Pickering et al.⁵.

La MAPA constituye en la actualidad la técnica de referencia de la evaluación no invasiva de la PA. Las indicaciones establecidas de la MAPA se exponen en la tabla 2⁶, aunque la recomendación de un uso más amplio de la técnica es creciente^{4,7}. La superioridad de la PA ambulatoria frente a la PA clínica como factor predictivo de complicaciones cardiovasculares ha sido demostrada tanto en observaciones poblacionales como en estudios con pacientes hipertensos^{3,7,8}. Los valores umbral de normalidad de la PA ambulatoria en los distintos periodos de la MAPA se exponen en la tabla 3⁹.

DISPARIDAD ENTRE PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA Y AMBULATORIA

La diferencia entre la PA clínica y la PA constituye una de las variables ofrecidas por la MAPA de mayor trascendencia clínica y epidemiológica. Las diferencias de PA entre las cifras obtenidas en la consulta y las ambulatorias conllevan la clasificación de los pacientes en cuatro grupos, según la PA esté controlada o no con uno u otro sistema de medida. La HTA clínica aislada o falso mal control en la consulta (bata blanca) es la entidad consistente en valores

Tabla 2. Indicaciones de monitorización ambulatoria de la presión arterial

- Sospecha de HTA clínica aislada («bata blanca»)
- Sospecha de HTA enmascarada
- HTA resistente
- Variabilidad elevada de la PA clínica
- Sospecha de episodios de hipotensión, especialmente en pacientes mayores y diabéticos
- Valoración de HTA en el embarazo

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.
Tomada de Mancia et al.⁶.

Tabla 3. Valores umbral de presión óptima y normal en la monitorización ambulatoria de la presión arterial

Periodo	PA óptima*	PA normal*
PA diurna (actividad)	<130/80	<135/85
PA nocturna (reposo)	<115/65	<120/70
PA 24 horas	<125/75	<130/80

PA: presión arterial.

* Valores de PA en mmHg.

Tomada de Pickering et al.⁹.

M. Gorostidi, et al. Monitorización ambulatoria de la presión en la enfermedad renal crónica

elevados de PA en la consulta y normotensión ambulatoria. Su prevalencia, dependiendo de la definición que se utilice y la población que se evalúe, oscila entre el 15 y el 30%⁹. En pacientes hipertensos con enfermedad renal incluidos en el proyecto CARDIORISC la prevalencia de este fenómeno (PA clínica $\geq 140/90$ mmHg y PA ambulatoria diurna $< 135/85$ mmHg) fue del 26,6%¹⁰. La concordancia entre la PA clínica y la PA ambulatoria en la valoración del control o falta de control de la HTA se observa en dos tercios de los pacientes mientras que en uno de cada tres casos la PA clínica ocasiona un error de estimación¹¹. Este hecho puede tener una trascendencia epidemiológica muy significativa pues la estimación del grado de control de la HTA en la población puede ser el doble cuando se evalúa mediante MAPA con respecto a la estimación mediante la PA casual¹¹.

La MAPA también puede descubrir un control aislado en la consulta o HTA enmascarada (PA clínica $< 140/90$ mmHg y PA ambulatoria diurna $\geq 135/85$ mmHg). La prevalencia de este fenómeno varía notablemente dependiendo de la situación que se evalúe. Cuando la evaluación se realiza desde la indicación clásica de la MAPA (habitualmente descartar HTA o fenómeno de bata blanca), la mayoría de los pacientes presentan HTA clínica no controlada y la disparidad entre PA clínica y PA ambulatoria más prevalente co-

rresponde a la HTA clínica aislada o «de bata blanca». Sin embargo, cuando la evaluación se lleva a cabo en una población con un alto grado de control de la PA clínica, la disparidad entre las cifras clínicas y las ambulatorias más frecuente es la HTA enmascarada. En la figura 1 se representan estos hallazgos en los pacientes con HTA y enfermedad renal del proyecto CARDIORISC (izquierda) y en una muestra de los pacientes del *African American Study Kidney Disease* (AASK)¹², en los que se realizó una MAPA antes de la aleatorización. Como puede observarse, la disparidad en la clasificación de los pacientes según los niveles de PA clínica y PA ambulatoria varía entre las dos series con respecto a las prevalencias de HTA clínica aislada y HTA enmascarada pero los porcentajes globales de concordancia (68,2% en CARDIORISC y 69,6% en el AASK) o discordancia (31,8 y 30,4%, respectivamente) se mantienen.

En los últimos años algunos análisis indican que el pronóstico de los pacientes con HTA clínica aislada puede no ser tan benigno como el comunicado previamente^{13,14}. En pacientes con enfermedad renal no existen datos recientes basados en estudios prospectivos del pronóstico de los casos con HTA clínica aislada o fenómeno de «bata blanca». Sin embargo, Kramer et al.¹⁵ han publicado recientemente una evaluación transversal de una muestra de 319

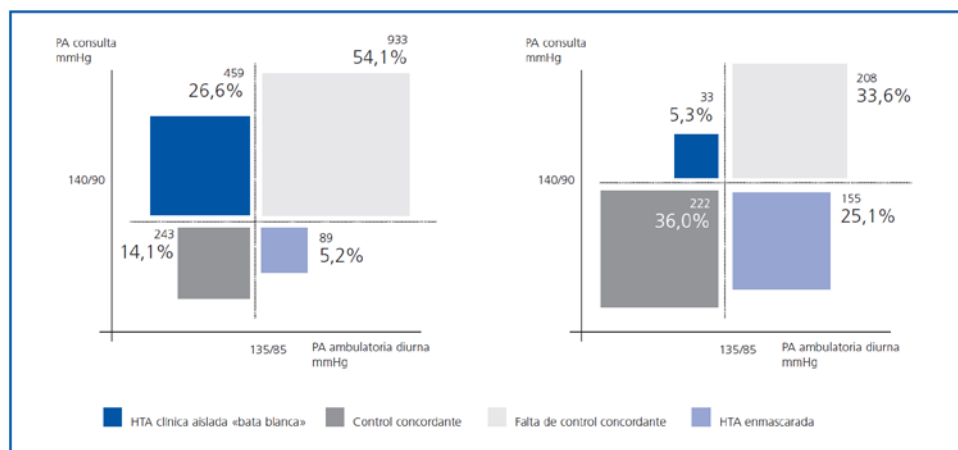


Figura 1. Distribución de los pacientes con enfermedad renal según los niveles de presión arterial en la consulta y presión arterial ambulatoria diurna. La disparidad en la clasificación de los pacientes tanto controlados como no controlados según la técnica de medida de la presión arterial afecta a uno de cada tres casos. Cuando la visión se basa en la indicación clásica de la MAPA (evaluar la posibilidad de HTA clínica aislada o de «bata blanca») la falta de concordancia principal deriva de los casos con HTA clínica aislada o de «bata blanca» (datos CARDIORISC)^{10,11}. Cuando la visión se basa en una serie con un grado de control clínico elevado (datos AASK¹²) la disparidad principal deriva de los casos con HTA enmascarada.

PA: presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; AASK: *African American Study of Kidney Disease*.

M. Gorostidi, et al. Monitorización ambulatoria de la presión en la enfermedad renal crónica

pacientes con diabetes tipo 2 en la que se observó que los sujetos con HTA de bata blanca (definida por PA clínica $\geq 140/90$ mmHg y PA ambulatoria diurna $< 135/85$ mmHg) presentaron una excreción urinaria de albúmina más elevada que los pacientes normotensos y que la prevalencia de microalbuminuria y macroalbuminuria fue superior en los primeros.

PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA Y PRONÓSTICO EN LA ENFERMEDAD RENAL

Los estudios clásicos sobre la MAPA en la enfermedad renal fueron básicos para establecer el concepto de que las formas de HTA secundaria suelen presentar una atenuación o una abolición del ritmo circadiano de la PA. Sin embargo, la elevada prevalencia de un patrón *no dipper* en la HTA esencial¹⁶ hace que la tendencia actual en este campo sea la evaluación pronóstica más que la mera evaluación de posibilidades diagnósticas.

Se ha demostrado la superioridad de la PA ambulatoria sobre la PA clínica en cuanto a la valoración pronóstica en todo el *continuum* de la enfermedad renal.

En 2002 Lurbe et al.¹⁷ publicaron los resultados de una observación prospectiva de 75 adolescentes con diabetes tipo 1 inicialmente normotensos, tanto en consulta como en la MAPA, y con una excreción urinaria de albúmina normal. Los pacientes que presentaron una elevación de la PA sistólica nocturna con la consiguiente alteración del ritmo circadiano (ratio noche/día $> 0,9$) tuvieron un aumento del riesgo de desarrollar posteriormente microalbuminuria. Esta manifestación de daño renal inicial se observó en 10 de los 32 pacientes con alteración del ritmo circadiano en la fase de normoalbuminuria, pero sólo se desarrolló en 4 de los 43 con ritmo circadiano conservado. La PA clínica y la PA ambulatoria diurna fueron similares en los casos que se mantuvieron con normoalbuminuria y en los que desarrollaron microalbuminuria. Los autores concluyeron que el aumento de la PA sistólica nocturna precedió al desarrollo de microalbuminuria y que los pacientes que conservaron un patrón circadiano normal y, por lo tanto, un mejor control de la PA nocturna presentaron un riesgo de microalbuminuria un 70% inferior al correspondiente a los que sufrieron deterioro del ritmo circadiano de la PA.

Davidson et al.¹⁸ realizaron un estudio prospectivo con 322 pacientes con función renal inicialmente conservada (filtrado glomerular estimado mediante la fórmula de Levey ≈ 78 ml/min/1,73 m²). Un 57,4% de los sujetos presentó inicialmente un patrón *no dipper*, definido por un cociente noche/día de PA sistólica $> 0,90$. En los pacientes con per-

fil *dipper* no se observó deterioro de la función renal en los 3,2 años de seguimiento mientras que en los casos *no dipper* hubo una disminución de la función renal estimada del 16%. La incidencia de un aumento $> 50\%$ en la cifra de creatinina sérica se observó en dos casos *dipper* (1,5%) y en 32 *no dipper* (17,3%). El deterioro de la función renal se relacionó con la edad avanzada, la presencia de diabetes, HTA o enfermedad cardíaca, con parámetros de mal control metabólico como una hemoglobina glucosilada $> 6,1\%$ o una hipertrigliceridemia ≥ 130 mg/dl y con un perfil *no dipper* de la PA sistólica. La relación entre el deterioro de la función renal y el perfil circadiano alterado fue independiente del nivel medio de la PA sistólica durante las 24 horas.

Agarwal y Andersen han publicado en dos artículos sendos análisis sobre el impacto de la PA ambulatoria en la evolución de la enfermedad renal y en la incidencia de enfermedad cardiovascular en una cohorte de 217 pacientes con enfermedad renal crónica^{19,20}. En estos pacientes de edad relativamente avanzada (media 67 años) y con un grado significativo de insuficiencia renal (creatinina media 2,0 mg/dl y filtrado glomerular estimado medio 44,8 ml/min/1,73 m²) la incidencia de enfermedad renal terminal y de episodios cardiovasculares en el seguimiento medio de 3,4 años dependió notablemente de la PA ambulatoria, tanto desde el punto de vista cuantitativo (PA sistólica media 24 h 130 mmHg frente a ≥ 130 mmHg) como cualitativo (cociente noche/día de PA sistólica en el tercil inferior [$< 0,93$] frente al tercil medio [$0,93-0,99$] o en el tercil superior [$> 0,99$]). El mayor deterioro del perfil circadiano, el denominado patrón *riser*, otorgó un peor pronóstico. Estas observaciones fueron corroboradas en una publicación reciente de Astrup et al.²¹ acerca del impacto del perfil *riser* en la mortalidad. En un seguimiento de más de 9 años de pacientes con diabetes tipo 2, la mortalidad en el subgrupo de casos *riser* (15%) fue del 88%, mientras que en el resto fue del 45%.

PREVALENCIA DE NO DIPPERS Y RISERS EN LA ENFERMEDAD RENAL

Los datos de estudios recientes corroboran el conocimiento clásico de que el perfil circadiano de la PA empeora a medida que la función renal disminuye. Puede establecerse un paralelismo entre este hecho y lo observado en la muestra general del proyecto CARDIORISC en la que se objetiva una relación directa entre el nivel de riesgo cardiovascular y la prevalencia de un ritmo circadiano alterado^{16,22}. La mayor prevalencia de un patrón *no dipper* en los pacientes de mayor riesgo es debida fundamentalmente al aumento de prevalencia del patrón *riser*¹⁶. En la figura 2 se representan las prevalencias de los distintos

M. Gorostidi, et al. Monitorización ambulatoria de la presión en la enfermedad renal crónica

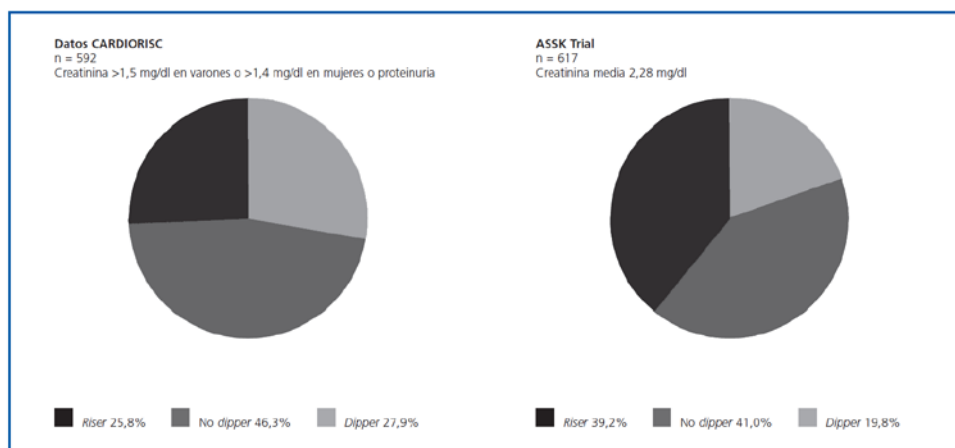


Figura 2. Prevalencia de los distintos patrones circadianos en dos series de pacientes hipertensos con enfermedad renal. Datos CARDIORISC®, datos AASK (African American Study of Kidney Disease)²⁴.

patrones circadianos en dos series de pacientes hipertensos con enfermedad renal. Como puede observarse, en la serie correspondiente al AASK hay una desviación hacia una mayor prevalencia de patrones circadianos alterados con respecto a la serie de CARDIORISC, probablemente esto está relacionado con un grado más avanzado de enfermedad renal^{18,22}.

ÁREAS DE INCERTIDUMBRE

Las principales áreas de incertidumbre en la relación de la PA ambulatoria y la enfermedad renal crónica son dos. Por un lado, igual que ocurre con otras situaciones de riesgo elevado como la diabetes o la enfermedad cardiovascular establecida, se desconocen los valores umbral de PA ambulatoria correspondientes al objetivo de PA clínica <130/80 mmHg. Los valores operativos de PA ambulatoria de 24 horas <130/80 mmHg, PA ambulatoria diurna <135/85 mmHg y PA nocturna <120/70 mmHg son válidos para el paciente hipertenso no complicado en el que el objetivo de PA clínica es <140/90 mmHg pero no se dispone de valores similares para los pacientes en los que se busca una PA clínica <130/80 mmHg. Un documento reciente de la American Society of Hypertension²³ aboga por unos objetivos de PA en automedida domiciliar de la PA entre 125/75 y 130/80 mmHg para estos subgrupos de pacientes de alto riesgo pero no establece objetivos paralelos para la MAPA. Agarwal ha propuesto niveles de PA ambulatoria de 24 horas

<125/75 mmHg, PA ambulatoria diurna <130/85 mmHg y PA nocturna <110/70 mmHg para pacientes con ERC en grados anteriores a la necesidad de diálisis²⁴. Otra posibilidad consistiría en utilizar los valores considerados óptimos en el documento de la American Heart Association⁴ de PA ambulatoria de 24 horas <125/75 mmHg, PA ambulatoria diurna <130/80 mmHg y PA nocturna <115/65 mmHg (tabla 3).

Otra área de incertidumbre básica la constituye el hecho de que se conoce la asociación epidemiológica entre la PA ambulatoria y las complicaciones de la enfermedad renal crónica, pero no existen datos sobre si el manejo de los pacientes mediante MAPA conlleva una mejora de su pronóstico cardiorrenal. Sería lógico que una intervención meramente cuantitativa sobre los niveles de PA ambulatoria beneficiase a los pacientes. La incertidumbre añadida procede de la posibilidad de que una intervención también cualitativa, no sólo sobre niveles absolutos de PA sino también sobre el perfil circadiano, ocasione un beneficio mayor. En este sentido, existen indicios de que intervenciones dirigidas a corregir alteraciones en el ritmo circadiano conlleven un beneficio añadido en variables básicas del pronóstico renal y cardiovascular, como la albuminuria y la proteinuria^{25,26}. En todo caso, desde el punto de vista de la práctica diaria es muy difícil separar el beneficio obtenido con cada intervención, ya que ambas pasan necesariamente por una disminución de los niveles de PA nocturna.

M. Gorostidi, et al. Monitorización ambulatoria de la presión en la enfermedad renal crónica

CONCLUSIÓN

La MAPA permite una aproximación a la PA real y a los riesgos relacionados con ésta más exacta que la derivada de la PA en la consulta. La prevalencia de alteraciones en la MAPA en los pacientes con enfermedad renal crónica es muy eleva-

da. Las anomalías en la PA ambulatoria, especialmente las observadas en la PA sistólica y en la PA nocturna, pueden estar estrechamente relacionadas con el riesgo cardiorenal del paciente con enfermedad renal crónica. Todas estas situaciones justifican un uso más amplio de la MAPA en pacientes con enfermedad renal crónica.

BIBLIOGRAFÍA

- De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de Consenso. Med Clin (Barc) 2008;131:104-16.
- Klahr S. The kidney in hypertension: villain and victim. N Engl J Med 1989;320:731-3.
- Marín R, Armario P, Banegas JR, Campo C, de la Sierra A, Gorostidi M, en representación de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía española de hipertensión arterial 2005. Hipertensión 2005;22(Suppl 2):1-84.
- O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement. The case for implementation in primary care. Hypertension 2008;51:1435-41.
- Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. N Engl J Med 2006;354:2368-74.
- Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007;25:1105-87.
- Parati G, Valentini M. Do we need out-of-office blood pressure in every patient? Curr Opin Cardiol 2007;22:321-8.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans. Circulation 2005;111:697-716.
- Vinyoles E, Felip A, Pujol E, de la Sierra A, Durá R, Hernández Del Rey R, et al., on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. J Hypertens 2008;26:438-45.
- Gorostidi M, Segura J, de la Sierra A, Sobrino J, de la Cruz JJ, Banegas JR, et al., en representación de los investigadores de CARDIORISC-MAPAPRES. Prevalencia de alteraciones en la monitorización ambulatoria de la presión arterial en pacientes hipertensos con enfermedad renal. Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. Nefrología 2008;28(Suppl 4):16 [abstract].
- Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, de la Sierra A, De la Cruz JJ, et al., for the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. Hypertension 2007;49:62-8.
- Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, Toto R, Miller E, Faulkner M, et al.; for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Collaborative Research Group. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. Hypertension 2009;53:20-7.
- Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, et al. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. Hypertension 2005;45:203-8.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension 2005;47:846-53.
- Kramer CK, Leirão CB, Canani LH, Gross JL. Impact of white-coat hypertension on microvascular complications in type 2 diabetes. Diabetes Care 2008;31:2233-7.
- Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra A, Hernández del Rey R, et al., on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. J Hypertens 2007;25:977-84.
- Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battie D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 2002;347:797-805.
- Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with subsequent decline in glomerular filtration rate. Arch Intern Med 2006;166:846-52.
- Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2006;69:1175-80.
- Agarwal R, Andersen MJ. Blood pressure recordings within and outside the clinic and cardiovascular events in chronic kidney disease. Am J Nephrol 2006;26:503-10.
- Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P, Ali S, Kastrup J, Smidt UM, Parving HH. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-up study. J Hypertens 2007;25:2479-85.
- De la Sierra A, Redón J, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, De la

- Cruz JJ, et al., on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53:466-72.
23. Pickering TG, White WB, on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. ASH Position Paper: Home and Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:119-24.
 24. Agarwal R. Ambulatory blood pressure and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2007;27:538-43.
 25. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE. Decrease in urinary albumin excretion associated with normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2005;46:960-8.
 26. Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, Scigliano R, Trucillo P, Baldanza D, et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50:908-17.
 27. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de Consenso. *Med Clin (Barc)* 2008;131:104-16.
 28. Klahr S. The kidney in hypertension: villain and victim. *N Engl J Med* 1989;320:731-3.
 29. Marín R, Armario P, Banegas JR, Campo C, De la Sierra A, Gorostidi M, en representación de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía española de hipertensión arterial 2005. *Hipertensión* 2005;22(Suppl 2):1-84.
 30. O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement. The case for implementation in primary care. *Hypertension* 2008;51:1435-41.
 31. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368-74.
 32. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
 33. Parati G, Valentini M. Do we need out-of-office blood pressure in every patient? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:321-8.
 34. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans. *Circulation* 2005;111:697-716.
 35. Vinyoles E, Felip A, Pujol E, De la Sierra A, Durá R, Hernández Del Rey R, et al., on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *J Hypertens* 2008;26:438-45.
 36. Gorostidi M, Segura J, de la Sierra A, Sobrino J, De la Cruz JJ, Banegas JR, et al., en representación de los investigadores de CARDIORISC-MAPAPRES. Prevalencia de alteraciones en la monitorización ambulatoria de la presión arterial en pacientes hipertensos con enfermedad renal. Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. *Nefrología* 2008;28(Suppl 4):16 [abstract].
 37. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, De la Sierra A, De la Cruz JJ, et al., for the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension* 2007;49:62-8.
 38. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, Toto R, Miller E, Faulkner M, et al.; for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Collaborative Research Group. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension* 2009;53:20-7.
 39. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, et al. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005;45:203-8.
 40. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2005;47:846-53.
 41. Kramer CK, Leitão CB, Canani LH, Gross JL. Impact of white-coat hypertension on microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:2233-7.
 42. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De la Sierra A, Hernández del Rey R, et al., on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens* 2007;25:977-84.
 43. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797-805.
 44. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2006;166:846-52.
 45. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:1175-80.
 46. Agarwal R, Andersen MJ. Blood pressure recordings within and outside the clinic and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006;26:503-10.
 47. Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P, Ali S, Kastrup J, Smidt UM, Parving HH. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-up study. *J Hypertens* 2007;25:2479-85.
 48. De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al., on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53:466-72.

M. Gorostidi, et al. Monitorización ambulatoria de la presión en la enfermedad renal crónica

49. Pickering TG, White WB, on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. ASH Position Paper: Home and Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Am Soc Hypertens 2008;2:119-24.
50. Agarwal R. Ambulatory blood pressure and cardiovascular events in chronic kidney disease. Semin Nephrol 2007;27:538-43.
51. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE. Decrease in urinary albumin excretion associated with normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive patients. Hypertension 2005;46:960-8.
52. Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, Scigliano R, Trucillo P, Baldanza D, et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. Am J Kidney Dis 2007;50:908-17.



REVIEW SERIES

Diurnal blood pressure variation, risk categories and antihypertensive treatment

Alejandro de la Sierra¹, Julián Segura², Manuel Gorostidi³, José R Banegas⁴, Juan J de la Cruz⁴ and Luis M Ruilope²

Ambulatory blood pressure (BP) monitoring is a useful tool aiding diagnostic and management decisions in patients with hypertension. Diurnal BP variation or circadian rhythm adds prognostic value to the absolute BP elevation. The Spanish ABPM Registry has collected information from >30 000 treated hypertensive patients attended by either primary care physicians or referral specialists. The analysis of BP diurnal variation has allowed the conclusion that nocturnal BP decline is related to the level of risk. Patients with blunted nocturnal dip frequently belong to high- or very high-risk categories and specifically are often older, obese, diabetics or with overt cardiovascular or renal disease. With respect to treatment, the non-dipper profile is more often observed in patients receiving several antihypertensive drug agents, but it does not correlate with the time of drug administration. Among patients receiving only one drug, non-dihydropyridine calcium channel blockers and α -blockers are associated with less nocturnal BP decline than other antihypertensive drug classes, even after adjusting for the level of risk. *Hypertension Research* advance online publication, 8 July 2010; doi:10.1038/hr.2010.111

Keywords: ambulatory blood pressure monitoring; cardiovascular risk factors; circadian blood pressure pattern; nocturnal blood pressure dip

INTRODUCTION

Hypertension is one of the most important challenges for public health systems. This relevance is determined by its high prevalence and its association with the risk of cardiovascular and renal diseases.^{1–3} In 2000, approximately a quarter of the worldwide adult population had hypertension, and this proportion is expected to rise to 29% in 2025.⁴

The current management of hypertensive patients often does not consider or gives little importance to the biological rhythms inherent to the disease process. The development of techniques for ambulatory blood pressure (BP) measurement has generated a series of questions directly related to the biological rhythms of the cardiovascular system.⁵ In recent years, several evidences highlight the influence of nocturnal BP values and, more specifically, the absence of nocturnal dipping and increased morning surge of BP on the development of target organ damage and increased cardiovascular risk.⁵

Ambulatory BP monitoring techniques have expanded the knowledge regarding the circadian rhythm of BP. Several evidences suggest a relationship between cardiovascular complications such as acute myocardial infarction and cerebrovascular disease with circadian BP changes.⁶ In fact, many studies suggest that patients who do not show an appropriate nocturnal dip in BP can suffer from a variety of disorders associated with increased rates of cardiovascular morbidity and mortality.^{7–9} Ohkubo *et al.*¹⁰ have shown that a blunted nocturnal

decline in BP was a risk factor for cardiovascular mortality in the general population. In this regard, Cuspidi *et al.*⁷ have shown that the persistence of a non-dipper pattern is associated with an increased left ventricular mass index, a thicker interventricular septum and a larger diameter of both the left atrium and the aortic root, in a group of 375 previously untreated hypertensive patients. Similarly, non-dipper hypertensives show a greater degree of insulin resistance and lower levels of adiponectin, compared with those showing a normal dipping pattern.⁸ These non-dipper hypertensive patients have a more severe impairment of endothelial function as manifested by a reduced ability of endothelium-dependent vasodilation, mediated by a decrease in nitric oxide release.⁹ In fact, reverse dippers show wider pulse pressure at night than any other groups, suggesting the potential role of arterial stiffness as an underlying mechanism of impaired cardiovascular risk.¹¹ All these changes determine a worse long-term prognosis of those hypertensives with absence of nocturnal dip in BP. In a meta-analysis including data of 3468 patients from four prospective studies, the dipping pattern and the night–day BP ratio significantly and independently predict mortality and cardiovascular events in hypertensive patients without history of major cardiovascular disease.¹² In diabetic patients, the loss of the physiological circadian pattern was associated with increased mortality in both type 1 and type 2.¹³

¹Department of Internal Medicine, Hospital Mutua Terrassa, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ²Hypertension Unit, Department of Nephrology, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ³Department of Nephrology, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain and ⁴Department of Preventive Medicine and Public Health, Autonomous University of Madrid, Madrid, Spain
 Correspondence: Dr LM Ruilope, Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, Carretera de Andalucía s/n, Madrid 28041, Spain.
 E-mail: Ruilope@ad-hocbox.com
 Received 15 April 2010; revised 25 May 2010; accepted 2 June 2010



Moreover, there is growing evidence linking early morning rise in BP and increased cardiovascular risk.¹⁴ Although the mechanisms responsible for this relationship are not well known, several factors contribute to hemodynamic and neurohumoral changes.^{6,14,15} In patients with coronary disease, transiently myocardial ischemia may appear in the first 2 h after waking.¹⁶ Similarly, the observation of a group of 1167 patients with ischemic stroke revealed that the onset of the stroke occurred in the early morning hours more frequently than at other times of the day¹⁷ and that the incidence of stroke is directly related to the magnitude of the morning rise in BP.¹⁸ Similarly, several meta-analyses confirmed the relationship between higher rates of cardiovascular complications (myocardial infarction¹⁹ and stroke²⁰) and the early hours of the morning.

Definitely, the availability of techniques for ambulatory BP measurement has shown other aspects of circadian variability of BP (absence of physiological nocturnal dipping, early morning surge) that must be considered as a decisive factor influencing the development and progression of target organ damage and long-term prognosis. Proper management of these factors could positively contribute to the cardiovascular prognosis of hypertensive patients.

CIRCADIAN BP VARIATION AND RISK CATEGORIES

As mentioned above, there is a close relationship between circadian BP variation and cardiovascular risk. One of the analyses from the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry was a comparison between high-risk and low-to-moderate-risk hypertensive patients.²¹ We identified 6534 (37.9%) hypertensive subjects as having high or very high added cardiovascular risk and 10 885 (62.1%) with low-to-moderate added risk according to the 2003 ESH-ESC guidelines stratification score.²² Prevalence of a non-dipping pattern was 58.7% in high-risk patients and 47.9% in hypertensives with a lower risk profile. The difference in the non-dipper prevalence between these subgroups of hypertensives was almost entirely caused by an increased prevalence of risers. These data have been updated for the five categories of risk and are exposed in Figure 1. Similarly, a high prevalence of either a non-dipper or a riser pattern of BP has been reproduced in further analyses from our database performed in diabetics, patients with chronic kidney disease or hypertensives with coronary heart disease. Hypertensive diabetics were non-dippers in 64.2% of cases, being 21.0% risers. Corresponding data in renal and coronary heart disease patients were 72.1 and 25.8%, and 69.4 and 25.1%, respectively.²³

A relationship between the level of BP and the non-dipper pattern has also been reported, according to data from our group²¹

(Table 1). Patients showing most elevated ambulatory systolic BP (>155 mm Hg) showed a prevalence of non-dippers of ≈70%. However, patients in the lowest levels of ambulatory BP (<135 mm Hg), but with high-risk showed an increased prevalence of non-dipping compared with those at the same level of BP, but with a lower risk (56.0 vs. 45.7%).

Opportunities to compare our results regarding prevalence of circadian patterns with that from other studies are scarce. Cuspidi *et al.*²⁴ reported that the prevalence of non-dippers pattern were 28.5% in low-risk, 32.6% in medium-risk and 42.2% in high-risk hypertensives. These investigators evaluated a series of 580 untreated patients, but office grade 3 BP, diabetes or associated clinical conditions were excluded. This is obviously in contrast with our database, in which most of the patients were on treatment, and these specific clinical situations were not excluded.

In a recent study, Redon *et al.*²⁵ have shown that the prevalence of non-dippers in patients with stages 3 or 4 chronic kidney disease was 47%, far below our 72.1% observation. Possible explanations include an office BP considerably lower in the former study and differences in the methodology for diagnosing the dipping status with regard to the nighttime period definition.^{21,25}

In summary, high-risk hypertensives show a remarkable high prevalence of abnormalities in circadian BP variation with a key influence in absolute levels of nighttime and 24-h BP. These observations support the recommendation of a wider use of ABPM in high-risk hypertensive patients.^{21,26}

INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE DRUG TREATMENT ON DIURNAL BP VARIATION

The Spanish National ABPM Registry has examined the presence of clinical factors associated with nocturnal BP decline in treated and non-treated hypertensive patients.²⁷ We present here the effects of treatment (number of antihypertensive drugs and time of administration) in nocturnal BP decline.

This analysis was performed in 34 563 hypertensive patients under antihypertensive treatment who were included in the Spanish National ABPM Registry between June 2004 and December 2006. General characteristics include male sex in 53%, and a mean age of 60.0 ± 13.8 years. Office systolic BP/diastolic BP was 149.5 ± 19.3/87.8 ± 11.7 mm Hg and 24-h ambulatory BP was 130.6 ± 14.6/77.0 ± 19.3 mm Hg. Mean body mass index was 29.0 ± 4.7 kg m⁻². Cardiovascular risk factors included dyslipidemia in 37.5% of cases, diabetes in 18.7% and current smoking in 17.2%. History of cardiovascular clinical conditions included coronary heart disease in 6.3%, stroke in 4.1%, congestive heart failure in 2.2% and chronic renal disease in 1.7%.

In this study, BP was measured at the office with a calibrated mercury sphygmomanometer or a validated semiautomatic

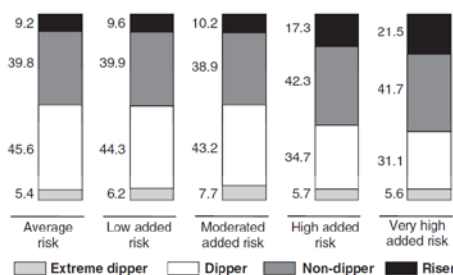


Figure 1 Prevalence of circadian patterns of BP according to cardiovascular risk stratification in 33 829 hypertensive patients.

Table 1 Prevalence of non-dipper pattern according to four strata of 24-h systolic BP

24-h systolic BP stratum	High added risk n 6534 (37.9%)	Low-to-moderate added risk n 10 685 (62.1%)	P
> 155 mm Hg	69.0%	70.0%	0.763
145–155 mm Hg	62.2%	56.7%	0.023
135–145 mm Hg	57.3%	49.9%	<0.001
< 135 mm Hg	56.0%	45.7%	<0.001

Abbreviation: BP, blood pressure.

Comparison between high-risk and low-to-moderate-risk patients.

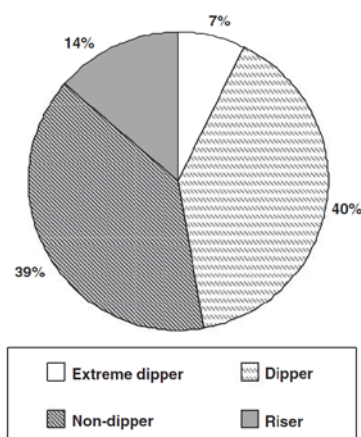


Figure 2 Circadian BP patterns distribution in treated patients from the Spanish ABPM Registry.

oscillometric device, after 5-min rest in a sitting position. BP values were estimated as the mean of two readings. Thereafter, 24-h ABPM was performed using the SpaceLabs 90207 automated non-invasive oscillometric device (SpaceLabs Medical, model 90207; Space-Labs Inc., Redmond, WA, USA), programmed to register BP at 20-min intervals for the 24-h period. Patients were instructed to maintain their usual activities, return the following morning for device removal and keep the arm extended and immobile at the time of each cuff inflation. Valid registries had to fulfill a series of pre-established criteria, including $\geq 80\%$ of systolic BPs and diastolic BPs successful recordings during the daytime and nighttime periods, 24-h duration, and at least one BP measurement per hour. Daytime and nighttime periods were defined individually according to the patient self-reported data of going-to-bed and getting-up times. Nocturnal BP decline and circadian patterns were defined by calculating the percent decline in both systolic BP and diastolic BP during the night, using the formula: (daytime BP—nighttime BP)/daytime BP. Normal dipping was diagnosed when BP nocturnal fall was $> 10\%$ (10–20% dippers and $> 20\%$ extreme dippers). Otherwise, patients were classified as non-dippers (0–10% non-dippers and $< 0\%$ risers).

The distribution of patients among different nocturnal BP fall categories is depicted in Figure 2. Dippers accounted for 39.9% ($n=13\,800$), extreme dippers for 7.2% ($n=2\,499$), non-dippers for 39.4% ($n=13\,594$) and risers for 13.5% ($n=4\,670$). The prevalence of dipping (dippers/extreme dippers) and non-dipping (non-dippers/risers) patterns was 47.2 and 52.8%, respectively.

The main characteristics of the study sample according to dipping status are shown in Table 2. Dippers and non-dippers showed statistically significant differences in most of the study variables. Those with a non-dipping profile were older, more frequently women and obese, and had a longer duration of hypertension. They also had more frequently a previous diagnosis of dyslipidemia, type 2 diabetes or cardiovascular disease. Conversely, the proportion of smokers was slightly lower in those with a non-dipping pattern.

Influence of antihypertensive therapy in non-dipping status was examined by comparing nocturnal BP decline and proportion of

Diurnal blood pressure variation and treatment
A de la Sierra et al



3

Table 2 Characteristics of treated hypertensive patient according to dipping (dippers/extreme dippers) and non-dipping (non-dippers/risers) status

Variable	Dipping (n=16 299)	Non-dipping (n=18 264)	P-value
Sex (% women)	45.5	48.5	<0.001
Age, year	55.7 ± 13.5	61.9 ± 13.3	<0.001
SBP, mm Hg			
Clinic	149.1 ± 18.4	149.8 ± 20.0	0.003
24-h	129.3 ± 13.1	131.7 ± 15.7	<0.001
Daytime	134.7 ± 13.7	132.8 ± 15.7	<0.001
Nighttime	113.6 ± 12.3	128.6 ± 16.8	<0.001
% Nocturnal decline in BP, mm Hg	15.6 ± 4.2	3.1 ± 6.1	<0.001
DBP, mm Hg			
Clinic	89.0 ± 11.1	86.6 ± 12.1	<0.001
24-h	78.2 ± 9.7	76.2 ± 10.6	<0.001
Daytime	82.3 ± 10.1	77.8 ± 10.9	<0.001
Nighttime	65.7 ± 9.1	71.6 ± 10.7	<0.001
% Nocturnal decline in BP, mm Hg	20.2 ± 5.7	7.8 ± 7.1	<0.001
24 h BP < 130/80, %	42.5	41.5	0.057
Duration of hypertension, year	4.9 ± 6.4	6.9 ± 7.5	<0.001
BMI, kg m ⁻²	28.6 ± 4.5	29.3 ± 4.8	<0.001
Current smoking, %	19.5	15.1	<0.001
Dyslipidemia, %	35.2	39.5	<0.001
Diabetes, %	14.5	22.4	<0.001
History of cardiovascular disease, %			
Congestive heart failure	1.5	2.8	<0.001
Cerebrovascular disease	2.9	5.2	<0.001
Coronary heart disease	4.1	8.3	<0.001
Chronic renal disease	1.0	2.3	<0.001

Abbreviations: BMI, body mass index; BP, blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

dippers in patients depending on the number of antihypertensive drugs used. Figure 3 (left) shows the proportion of dipping and non-dipping patterns in groups of patients treated with monotherapy, two antihypertensive drugs or three or more drugs. As observed, the proportion of dippers increased as the number of drugs was greater. Moreover, as also observed in Figure 3 (right), nocturnal BP decline was also less pronounced as the number of drugs increased. In multivariate models, the number of antihypertensive drugs was associated with both the amount of BP decrease during the night (β -0.700 ; 95% confidence interval (CI): -0.812 to -0.588 ; $P < 0.001$) and the classification into the non-dipper status (odds ratio: 1.22; 95% CI: 1.15–1.29; $P < 0.001$).

The relationship of the time of the day when treatment was administered with diurnal BP variation was also examined. A majority of the patients (26 410) received antihypertensive treatment only in the morning, whereas less patients received antihypertensive treatment only at night (3 646) or combined morning and night (3 649). We did not find differences between dippers and non-dippers in the proportion of patients receiving all or part of their medication at bedtime (20.5 vs. 21.2%; $P=0.352$). Differences in nocturnal BP decline were minimal, but with statistical significance. The nocturnal BP decline (systolic/diastolic) was 8.2/12.8 in those treated only in the morning, 8.0/12.5 in those treated only at bedtime and 7.5/12.2 in those treated both in the morning and at bedtime ($P=0.004$ for systolic and $P=0.012$ for diastolic, respectively). However, the time

Hypertension Research



Diurnal blood pressure variation and treatment
A de la Sierra et al

4

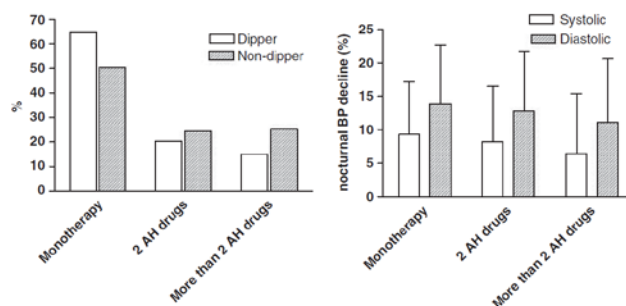


Figure 3 Left: proportion of dippers and non-dippers depending on the number of antihypertensive drugs used ($P < 0.001$). Right: nocturnal BP fall (systolic and diastolic) in patients depending on the number of antihypertensive drugs used ($P < 0.001$).

when treatment was administered was strongly influenced by the risk profile of the patient. Thus, patients who received all or part of their antihypertensive medication at bedtime were older, more frequently diabetics and had higher BP values. In the multivariate analyses, time of administration was not associated with either the dipping pattern or the amount of BP decline during the night.

In summary, using a large cohort of patients from the ABPM Spanish database we have observed that the amount of nocturnal BP decline was closely related to the level of risk.²⁷ Non-dipping was associated with advanced age, obesity and diabetes, conditions that increase cardiovascular risk. Moreover, a history of previous cardiovascular or renal disease was more common in non-dippers than in dippers. With respect to antihypertensive treatment, we have previously reported that treated patients had a blunted nocturnal BP decline with respect to those untreated.²⁷ This has been attributed to the use of antihypertensive treatment, which is commonly administered in the morning and lowers BP especially during daytime.^{28,29} With our data, it seems to be an inaccurate assumption. We observed that the proportion of patients receiving all or a part of their medication at night was not different between dippers and non-dippers. Moreover, although some differences in the nocturnal BP decline were observed depending on the time when antihypertensive treatment was administered, these differences can be explained by the level of risk of patients, and they disappeared in the multivariate analysis.^{30,31} In support of this, the need for more antihypertensive drugs in the non-dipping group could also reflect the severity and the difficulty to treat elevated BP.

TYPE OF ANTIHYPERTENSIVE DRUG AND DIURNAL BP VARIATION

Table 3 shows the proportion of dippers and non-dippers, as well as the systolic and diastolic nocturnal BP dip in the cohort of 34 563 treated hypertensives depending on the antihypertensive drug class used for treatment in monotherapy. As observed, those who received either non-dihydropyridine calcium channel blockers or α -blockers presented a blunted nocturnal dip and higher proportion of non-dippers. This relationship was also present in the multiple linear regression analysis using nocturnal systolic (β : 0.035; 95% CI: 0.022–0.047) or diastolic (β : 0.039; 95% CI: 0.026–0.053) BP decline as dependent variable. Moreover, these results were also observed in the logistic regression analysis (odds ratio: 1.01; 95% CI: 1.00–1.02).

Table 3 Nocturnal BP fall (systolic and diastolic) and prevalence of non-dipping in hypertensives treated with specific drug classes in monotherapy

AH drug class	Systolic BP fall	Diastolic BP fall	% of non-dippers
Diuretics (3417)	9.3 \pm 7.8	14.2 \pm 8.6	52.0
β -Blockers (2626)	9.0 \pm 8.1	13.6 \pm 8.9	53.1
DHPCCB (1424)	7.9 \pm 7.6	12.5 \pm 8.6	60.2
NDHPCCB (240)	6.2 \pm 8.6	10.3 \pm 8.8	66.2
ACEI (3174)	9.4 \pm 7.9	13.8 \pm 8.8	52.1
ARB (2631)	9.1 \pm 8.4	13.7 \pm 8.9	52.1
α -Blockers (410)	6.2 \pm 8.2	10.6 \pm 8.4	70.1

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitors; AH, antihypertensive; ARB, angiotensin receptor blocker; BP, blood pressure; DHPCCB, dihydropyridine calcium channel blockers; NDHPCCB, non-dihydropyridine calcium channel blockers.

These results need to be interpreted with caution, as they do not represent a prospective controlled trial, just only observational data. The use of specific drug classes is related to the clinical profile of the patients and this profile has great influence on the circadian pattern as described above. Moreover, grouping antihypertensive drug classes does not take into account particular pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the member belonging to the same class.

In summary, the Spanish ABPM Registry, the largest database on ABPM in the world, has provided evidence regarding the circadian patterns of the population of treated hypertensives. The non-dipping pattern is very common and closely related to the level of risk of the patient. In addition to this, and even understanding that this level of risk is a powerful determinant of treatment, it seems that a more intense antihypertensive treatment, with two or more drugs, and the use of some specific drug classes, such as non-dihydropyridine calcium channel blockers or α -blockers is associated with a non-dipping pattern, a finding that needs to be corroborated in specifically designed prospective trials.

1 Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; **152**: 56–64.

Diurnal blood pressure variation and treatment

A de la Sierra et al



5

- 2 Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; **360**: 1903-1913.
- 3 Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, Salem DN, Lavey AS, Samak MJ. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 1307-1315.
- 4 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton P, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; **365**: 217-223.
- 5 Hassler C, Burnier M. Circadian variations in blood pressure: implications for chronotherapeutics. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; **5**: 7-15.
- 6 Giles T. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens* 2005; **23**(Suppl 1): S35-S39.
- 7 Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, Lonati L, Magrini F, Zanchetti A. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004; **22**: 273-280.
- 8 Della Mea P, Lupia M, Bandolin V, Guzzon S, Sonino N, Vettor R, Fallo F. Adiponectin, insulin resistance, and left ventricular structure in dipper and nondipper essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005; **18**: 30-35.
- 9 Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Hara K, Sasaki S, Goto C, Oshima T, Chayama K, Yoshizumi M. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 2039-2043.
- 10 Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; **20**: 2183-2189.
- 11 Jerard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 2007; **25**: 1233-1239.
- 12 Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; **23**: 645-653.
- 13 Sturrock ND, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H. Non-dipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; **17**: 360-364.
- 14 Weber M. The 24-h blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol* 2002; **89**(Suppl 2A): 27A-33A.
- 15 Kario K. Morning surge and variability in blood pressure: a new therapeutic target? *Hypertension* 2005; **45**: 485-486.
- 16 Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; **75**: 395-400.
- 17 Marler JR, Price TR, Clark GL, Muller JE, Robertson T, Mohr JP, Hier DB, Wolf PA, Caplan LR, Foulkes MA. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989; **20**: 473-476.
- 18 Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; **107**: 1401-1406.
- 19 Cohen MC. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997; **79**: 1512-1516.
- 20 Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset - a meta-analysis. *Stroke* 1998; **29**: 992-996.
- 21 Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De la Sierra A, Hernandez del Rey R, Vinyoles E, Galcerán JM, López-Eady MD, Marín R, Banegas JR, Sarria A, Coca A, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens* 2007; **25**: 977-984.
- 22 Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**: 1011-1053.
- 23 Gorostidi M, González-Albarrán O, Segura J, De la Sierra A, Sobrino J, de la Cruz JJ, Comerma J, De Miguel A, Martínez-Escudero MV, Roca-Fusai A, Pacho B, Almarcha N, Banegas JR, Aranda P, Ruilope LM. Prevalence of abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *J Hypertens* 2009; **27**(Suppl 4): S239 (abstract).
- 24 Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Zanchetti A. Nocturnal non-dipping pattern in untreated hypertensive at different cardiovascular risk according to the 2003 ESH/ESH guidelines. *Blood Press* 2006; **15**: 37-44.
- 25 Redon J, Plancha E, Swift PA, Pons S, Muñoz J, Martínez F. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4. *J Hypertens* 2010; **28**: 602-607.
- 26 Parati G, Ibsen H. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles of high-risk patients in general practice: data from an ambulatory blood pressure monitoring registry. *J Hypertens* 2007; **25**: 929-933.
- 27 De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Sobrino J, Llisterri JL, Alonso J, Vinyoles E, Pallarés V, Sarria A, Aranda P, Ruilope LM. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; **53**: 466-472.
- 28 Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; **51**: 55-61.
- 29 Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; **282**: 539-546.
- 30 De la Sierra A, Banegas JR, Redon J, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Response to nondipping in patients with hypertension. *Hypertension* 2009; **53**: e36 (letter).
- 31 De la Sierra A, Banegas JR, Redon J, de la Cruz JJ, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Response to timing of antihypertensive therapy and circadian blood pressure patterns. *Hypertension* 2009; **53**: e42 (letter).

Anexo 2

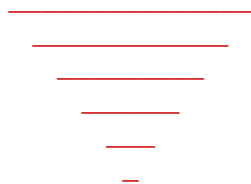
Editoriales sobre las publicaciones

Trabajo 1

Parati G, Ibsen H. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles of high-risk patients in general practice: data from an ambulatory blood pressure monitoring registry. J Hypertens. 2007;25:929-933.

Trabajo 2

Eguchi K. A call for wider use of ambulatory blood pressure monitoring in patients with diabetes. Hypertens Res. 2011;34:1171-1172.



Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles of high-risk patients in general practice: data from an ambulatory blood pressure monitoring registry

Gianfranco Parati^a and Hans Ibsen^b

Journal of Hypertension 2007; 25:929–933

^aDepartment of Clinical Medicine and Prevention, University of Milano-Bicocca, Milano and Department of Cardiology, S. Luca Hospital, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy and ^bMedical Department M, Glostrup Hospital, DK 2600 Glostrup, Denmark

Correspondence and requests for reprints to Professor Gianfranco Parati, Department of Clinical Medicine and Prevention, University of Milano-Bicocca and Ospedale San Luca, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, via Spagnoleto, 320149, Milan, Italy
Tel: +39 02 619112949; fax: +39 02 619112956;
e-mail: gianfranco.parati@unimib.it

See original paper on page 977

‘Essential hypertension represents a quantitative deviation from the norm. To select a dividing line between normal and abnormal blood pressure is evidently arbitrary’

‘The conclusions drawn are often chiefly based not on facts, but by an entirely arbitrary procedure which is absolutely without justification, either from theory or from fact’

(Sir George Pickering, 1961)

Assessing the actual blood pressure (BP)-related risk of cardiovascular complications in a given patient is often a difficult task, with such a quantification depending both on the accuracy in estimating the BP behaviour over 24 h and on the level of total cardiovascular risk. In this context, important information can be offered by ambulatory BP monitoring (ABPM), due to the ability of this approach to provide us not only with data on average BP values during daytime and night-time, but also on the amplitude and frequency of BP variations during different activities [1–5]. Because of these appealing features, clinical use of 24-h BP recordings has been rapidly increasing all over the world. Its diffusion is further supported by the data, obtained either from general population studies or from cohort studies in hypertensive patients on the ability of ABPM to predict cardiovascular morbidity and mortality over and above the information provided by clinic BP measurement [6–17].

In this issue of the journal, Gorostidi *et al.* [18] offer an additional demonstration of the clinical value of ABPM, by reporting data on the features of ABP profiles in a large number of hypertensive patients at high cardiovascular

risk. This is carried out through a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database built from data obtained in general practice throughout Spain.

Collecting data on daily life BP from a large number of subjects in a general practice setting is not an easy task, and the efforts made by the Spanish Society of Hypertension to develop a project aimed at reaching this goal, with the endorsement of the European Society of Hypertension, should be acknowledged and appreciated. The availability of such a database is likely to provide a very important support for longitudinal follow-up based on ABPM parameters in clinical practice. Although only cross-sectional data are reported in the study, and even if the results are partly confirmatory of previous work, the information provided by this paper is important because such a large sample size was never obtained in previous studies.

Among the observations reported by Gorostidi *et al.* [18], two issues may be of particular interest. The first is the difference between office and 24-h average BP in patients categorized as being at low or at high added risk of cardiovascular events. Several previous papers have shown that, on average, office BP is higher than 24-h ABP mean levels. This was the case in a general population as well as in selected groups of patients [19–26]. A difference between clinic and 24-h ABP can also be observed when assessing the response to antihypertensive treatment. In a meta-analysis of studies in which the BP response to treatment was simultaneously assessed in the same patients by both clinic readings and 24-h ABPM, the drug-induced changes in clinic BP were always greater than those in 24-h average ABP [27]. In the study by Gorostidi *et al.* [18], a mean difference between clinic and 24-h ABP of approximately 16/9 mmHg was seen in patients categorized as being at low to moderate added risk (clinic BP 144/87 versus 24-h ABP 128/78 mmHg). Such a difference was greater in patients categorized as being at high risk, based on the number of their cardiovascular risk factors, amounting to 23/13 mmHg (clinic BP 159/90 versus 24-h ABP 136/77 mmHg). As already shown in the PAMELA study [21], this might mainly depend on the higher clinic BP values found in these patients, with higher clinic BPs being usually characterized by a greater difference with corresponding average ABP values. The practical implication of these data, which extend previous observations, is that clinic BP readings and ABPM may provide us with

0263-6352 © 2007 Lippincott Williams & Wilkins

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

930 Journal of Hypertension 2007, Vol 25 No 5

definitions of patients' BP levels that are variably discrepant in different categories of patients. This is relevant to the identification of target BP levels to be achieved by treatment. Although it has been suggested that clinic BP should be reduced to values $< 140/90$ mmHg in patients at lower risk, lower values would be desirable in patients at higher risk with evidence of cardiac and/or renal damage. Due to the varying and non-linear discrepancy between clinic and ambulatory BP levels, the definition of the corresponding ABPM targets in the latter category of patients are more difficult to be identified. While these targets can hardly be derived from a linear regression between clinic and ambulatory BP values they should better be defined based on outcome data.

The variable difference between clinic and ambulatory BP found in different patients may have several explanations. One factor is certainly the interference from a white-coat effect raising clinic BP at the time of its measurement [19,28,29]. Another factor is inclusion of the lower nocturnal BP levels in the calculation of 24-h BP averages. A final important component is the variability of isolated clinic readings, which may be more pronounced in patients with higher clinic BP and at higher risk, and which may lead to variably wide differences between clinic and ambulatory BP. This may particularly be the case when the former, as in this study, is obtained from a few readings only. The amplitude of such a difference could be reduced after repeated clinic BP measurements due to a possible reduction in the magnitude of the white-coat effect over time, and because of a progressive regression towards the mean phenomenon, which affects isolated clinic BP measurements more than average ambulatory data. Indeed, the average of 24-h ABP values already includes the effects of a 'regression to the mean'. Thus, when only a few clinic readings are compared to 24-h average ABP, as in the study by Gorostidi *et al.* [18], the occurrence of a wide difference between the two sets of values may more importantly depend on the above phenomena, which appear to be more pronounced in more severe hypertensive patients. Data are available indicating that 24-h ABPM is a useful method for minimizing regression towards the mean phenomenon, as well as any regression dilution bias when BP is related to subsequent cardiovascular risk.

The second interesting issue addressed by Gorostidi *et al.* [18] is the relationship between the degree of day-night BP difference, leading to classification of patients into 'dipper' or 'non-dipper' groups, and the level of patients' cardiovascular risk. Indeed, as already mentioned, a key advantage of ABPM compared to isolated office readings is represented by its ability to provide information not only on average BP levels, but also on BP variations over time. Twenty-four-hour BP fluctuations include several components [25], the three most important patterns, in

terms of prognostic implications, probably being the nocturnal BP fall [11], the morning BP surge [6,30] and the degree of overall BP variability (quantified as the standard deviation of average BP of the recording period) [4,31]. Although the clinical importance of different BP variability patterns appears to be supported by an increasing amount of evidence [5], the precise mechanisms responsible for the prognostic consequences of these phenomena are still a matter of debate. This in particular is the case of nocturnal BP dipping. Most likely, non-dipping is related to the degree of concomitant target organ damage, to the severity of cardiovascular disease and also to alterations in sleep quality and duration [25]. These different mechanisms may have a different prognostic value. A 'true' and reproducible non-dipping pattern, due to an impairment in cardiovascular regulation, has been reported to carry an adverse prognosis [32,33]. This does not appear to be the case for a reduced nocturnal BP fall simply due to lack of nocturnal sleep during the recording time (in patients who thus should be better defined as 'non-sleepers' rather than 'non-dippers'). In true non-dipper subjects, it is still unclear whether the amplitude of changes in BP between day and night does itself contribute to cardiovascular damage, or whether the latter actually depends on the mean absolute levels of nocturnal BP achieved as a result of an altered circadian BP profile. In the study by Gorostidi *et al.* [18], a non-dipping status was highly prevalent in the group of high-risk hypertensive individuals, reaching approximately 60%. This figure is much higher than that observed in studies dealing with a general population, where a non-dipping pattern may be found in approximately 25–35% of the subjects screened. Non-dipping status increased with increasing levels of 24-h systolic ABP; the higher the BP, the higher the prevalence of non-dipping state. Overall, these results [18] suggest the occurrence of an inverse association between level of total cardiovascular risk in hypertensive patients and the degree of BP reduction at night [32].

In spite of the interest raised by the above findings, a few critical aspects of the study by Gorostidi *et al.* [18] should be considered. Indeed, the great potential of a large database built from general practice observations needs to be carefully weighed against the background of the possible limitations affecting data collection in such a difficult condition. First, the results obtained by Gorostidi *et al.* [18] might have been affected by methodological and logistic problems. Out of 20 000 24-h ABP recordings initially considered 17 200 tracings were found to be valid for analysis, which is an impressive figure, although the editing criteria adopted to identify high-quality recordings are not reported in detail. However, data collected in a general practice setting may be less reliable than those obtained in the strictly controlled environment of a research laboratory because of the inability to properly account for confounding factors.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Indeed, when considering correlations between BP patterns and clinical outcome within a set of cross-sectional data, and even more so when considering causal links during a longitudinal follow-up, meticulous adjustments for a number of other risk factors and for possible confounders is of ultimate importance for defining the precise clinical value of 24-h ABPM parameters. Second, most patients were treated [only 5284 (30.7%) of the total sample of 17,219 hypertensive individuals were untreated at baseline] and no information is available on the type and dose of the prescribed drugs, nor on their administration time. These factors might have deeply affected changes in 24-h BP profiles and, in particular, the rate of dipping. Indeed, in the study by Gorostidi *et al.* [18] it is difficult to discriminate between true non-dipping because of alterations in cardiovascular control mechanisms, and lack of nocturnal BP fall due to insufficient coverage by treatment. Third, patients were classified as dippers or non-dippers based on a single 24-h ABPM. Data are available indicating that the definition of the features characterizing a 24-h BP profile, including the dipping pattern, is affected by a poor reproducibility when derived from analysis of a 24-h ABPM performed once only [28,32]. In this context, repeated performance of a 24-h ABPM or 48-h ABPM would provide a more accurate classification of circadian patterns, but the application of these procedures in large-scale studies and/or in daily practice is clearly unfeasible. A similar limitation applies to clinic BP readings. In the study by Gorostidi *et al.* [18], data stem from more than 900 physicians reporting to the database, but clinic BP was defined on the basis of two BP readings from one visit only. This may have contributed to a lesser accuracy of the results obtained. Repeated readings obtained on different visits would have led to a more reliable definition of clinic BP levels, as well as of the 'true' difference between clinic and ambulatory BP. Fourth, some methodological aspects related to patients classification and recruitment should also be considered. The categorical classification of patients as dippers/non-dippers and their assignment to a given level of cardiovascular risk, as performed in the study by Gorostidi *et al.* [18], is not free from drawbacks. This methodology could be improved by managing the considered parameters as continuous variables (i.e. by using the night-to-day ratio to define the dipping pattern and by adopting a quantitative approach to risk stratification and to assessment of target organ damage at the cardiac or renal site). Some problems may also have affected patient recruitment, because, unfortunately, data were not collected by considering hypertensive patients consecutively seen in physicians' offices. Patients were included in the database only if they fulfilled ESH guidelines for indications to ABPM performance, such as suspected white-coat hypertension, resistant hypertension, assessment of dipper status, assessment of drug treatment efficacy and high-risk hypertension. This may limit the applicability

of the information obtained. We also cannot exclude a selection bias for patients with suspected white-coat hypertension being classified in the low-to-moderate risk group and patients with uncontrolled hypertension being classified in the high-risk group. This potential bias could have led to a wider than expected dichotomization of risk between low-to-moderate and high-risk groups. Fifth, given that a low rate of BP control is one of the most important issues in treating hypertension, it is an interesting finding that the control rate of ABP was somewhat higher compared to the control rate defined from clinic BP measurement. For those defined as being at low/moderately high risk, BP control rate based on few clinic readings was 12.8% compared to 27.0% based on 24-h ABPM. The control rate of patients classified as being at high added risk was 23% with clinic BP versus 36% with ABP, respectively. Again, a regression towards the mean phenomenon might have come into play in explaining such a difference between clinic and ambulatory data. However, it should be emphasized that the finding of a better control of ambulatory than of clinic BP by treatment is not in line with previous observations, obtained in more controlled conditions. In the above-mentioned meta-analysis of drug studies including both clinic and ABP measurements, the opposite was found [27] (i.e. the control rate of ABP was always less than the control rate of clinic BP). An additional problem affecting the assessment of BP control in the study by Gorostidi *et al.* [18], focusing on patients at high cardiovascular risk, is related to the cut-off value selected to identify normality targets for clinic and for ABP. A cut-off value $< 130-125/80$ mmHg for defining normal 24-h average ABP was proposed in relation to a cut-off value for office BP $< 140/90$ mmHg in a general population [34]. Both targets may be inappropriate for hypertensive patients identified as being at high cardiovascular risk, in particular for those with previous cardiovascular events in their history, with diabetes mellitus or with an impaired renal function. In these patients, a lower BP goal would be desirable, which suggests that a corresponding lower target should be considered also for 24-h ABP. However, no precise indications are available in this regard, and this important issue is presently investigated by outcome studies.

Finally, it would have been of interest to quantify the rate of patients with a so-called white-coat hypertension (or isolated clinic hypertension) in this large general practice database. The issue of 'isolated clinic hypertension' is not quite settled, even though the evidence indicates that it is not a completely innocent condition but carries a somewhat increased risk [35]. Future analysis from the very large sample of patients included in the database built by Gorostidi *et al.* [18] might be useful to further clarify this issue. This could also be the case for another burning issue; namely, the prognostic implication of the so-called 'masked hypertension' (i.e. the condition characterized by a normal clinic BP and

932 *Journal of Hypertension* 2007, Vol 25 No 5

by an elevated out-of-clinic BP), which has been suggested to carry an increased risk of cardiovascular complications by a number of recent studies [35].

In conclusion, most of the evidence currently available on the diagnostic and prognostic value of 24-h ABPM parameters comes from studies including a variable number of individuals selected either from a general population or from well defined cohorts of hypertensive patients, whose sample size, however, was never comparable to the one characterizing this nationwide registry of general practice data. The possible importance of observations from the very large database built by Gorostidi *et al.* [18] is thus easily evident, and may depend not only on the possibility to improve the statistical power for calculations, but also on the ability to define the clinical relevance of different 24-h ABP profile patterns in a real-life setting from a wide population sample. If the methodological problems listed above are adequately managed, data from such a solid national BP database will offer major advantages for future cross-sectional as well as longitudinal research. At any rate, an important contribution provided by Gorostidi *et al.* [18] is the further demonstration of the clinical importance of the information provided by 24-h ABPM. In particular, the results reported by Gorostidi *et al.* [18] strongly support the recommendation of a wider use of ABPM in high-risk hypertensive patients.

References

- Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; **354**:2368–2374.
- Ö'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement is indispensable to good clinical practice. *J Hypertens* 2003; **21** (Suppl 2):S11–S18.
- Ö'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, *et al.* European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; **21**:821–848.
- Parati G, Bilò G, Vettorello M, Groppelli A, Maronati A, Tortorici E, *et al.* Assessment of overall blood pressure variability and its different components. *Blood Press Monit* 2003; **8**:155–159.
- Parati G, Valentini M. Prognostic relevance of blood pressure variability. *Hypertension* 2006; **47**:137–138.
- Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Motoki H, Obara T, Saito S, *et al.* Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 2005; **45**:240–245.
- Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005; **45**:499–504.
- Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; **111**:1777–1783.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, *et al.* Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; **24**:793–801.
- Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; **31**:712–718.
- Staessen J, Thijs L, Fagard R, Ö'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, *et al.* Predicting cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; **282**:539–546.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, *et al.*, for the Office versus Ambulatory Pressure Study. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; **348**:2407–2415.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, *et al.* Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; **46**:156–161.
- Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-office blood pressure. *J Hypertens* 2004; **22**:1663–1666.
- Björklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24-hour ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens* 2004; **22**:1691–1697.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, *et al.* Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; **20**:2183–2189.
- Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1997; **5**:93–98.
- Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra A, del Rey RH, *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens* 2007; **25**:977–984.
- Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; **31**:1185–1189.
- Parati G, Ulian L, Sampieri L, Palatini P, Villani A, Vanasia A, Mancia G, on behalf of the Study on Ambulatory Monitoring of blood pressure and Lisinopril Evaluation (SAMPLE) Study Group. Attenuation of the 'whitecoat effect' by antihypertensive treatment and regression of target organ damage. *Hypertension* 2000; **35**:614–620.
- Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; **13**:1377–1390.
- Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R. Anti-hypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. *J Am Med Soc* 1997; **278**:1065–1072.
- Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, *et al.* Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate e Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; **104**:1385–1392.
- Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993; **21**:510–524.
- Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. BP variability. In: Zanchetti A, Mancia G, editors. *Handbook of hypertension*, vol. 17. Pathophysiology of hypertension. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. pp. 117–169.
- Imai Y, Nagai K, Sakuma H, Nakatsuka H, Satoh H, Minami N, *et al.* A BP of adults in Ohasama, Japan. *Hypertension* 1993; **22**:900–912.
- Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens* 2004; **22**:435–445.
- Parati G, Bilò G, Mancia G. Blood pressure measurement in research and clinical practice: recent evidence. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; **13**:343–357.
- Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, *et al.* Effects of BP measurements by the doctor on patient's BP and heart rate. *Lancet* 1983; **2**:695–698.
- Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinan M, *et al.* Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; **107**:1401–1406.
- Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, de Leeuw PW, *et al.*, on behalf of the Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003; **21**:2251–2257.
- Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Zanchetti A. Nocturnal non-dipping pattern in untreated hypertensive at different cardiovascular risk according to the 2003 ESH/ESH guidelines. *Blood Press* 2006; **15**:37–44.
- Stolarz K, Staessen JA, Ö'Brien OT. Night-time blood pressure: dipping into the future. *J Hypertens* 2002; **20**:2131–2133.

Twenty-four-hour ABPM database in general practice Parati and Ibsen 933

- 34 Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**:1011–1053.
- 35 Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; **47**:846–853.



COMMENTARY

A call for wider use of ambulatory blood pressure monitoring in patients with diabetes

Kazuo Eguchi

Hypertension Research (2011) 34, 1171–1172; doi:10.1038/hr.2011.123; published online 11 August 2011

Hypertension is one of the most important determinants of micro- and macrovascular complications in patients with diabetes. Recent guidelines on treating hypertension in diabetes patients, based on clinical evidence of protection against target organ damage, especially as demonstrated by renal outcomes, recommended that office blood pressure (BP) be lowered to 130/80 mmHg in these patients.¹ However, very few studies have consistently achieved BP levels as low as 130/80 mmHg in diabetic patients.

A landmark report related to the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) study showed that targeting a systolic BP of <120 mm Hg, as compared with <140 mm Hg, did not reduce the rate of a composite outcome of fatal and non-fatal major cardiovascular events in type 2 diabetes with at high risk for cardiovascular events.² As a secondary outcome, intensive BP lowering was effective in reducing total stroke ($P=0.01$) and non-fatal stroke events ($P=0.03$).² Although many observational studies support the 'the lower, the better' theory, it has not been clearly shown that the aggressive lowering of BP is indeed beneficial in the management of hypertension. The ACCORD study was a randomized control study that examined cardiovascular disease as an outcome. The extent of BP lowering in diabetes should be individualized by cardiovascular complications, microvascular complications and the severity of diabetes and hypertension. In the ACCORD subjects, 34% had experienced previous

cardiovascular events, and 87% were on anti-hypertensive medications. The mean baseline BP was as low as 139/76 mmHg in all patients. It is not surprising that no benefit of a further reduction of BP was seen when targeting a systolic BP of <120 mm Hg. In the early stage of diabetes, aggressive control of risk factors could be effective for reducing cardiovascular outcomes.^{3,4} In clinical practice, physicians occasionally hesitate to add antihypertensive medications to achieve clinic BP of 130/80 mmHg. The target BP level in patients with diabetes remains to be established. In terms of individualized BP control, ambulatory BP monitoring (ABPM) is the most useful tool for accurately evaluating BP level and variability.

For the assessment and management of BP, ABPM is better than clinic BP.⁵ ABPM can more reliably and easily assess actual BP levels than clinic BP and is helpful for predicting cardiovascular events, target organ damage and antihypertensive effects. Even in diabetes, we have shown that ambulatory BP levels more accurately predict future cardiovascular events.⁵ An abnormal dipping pattern has been established as a risk factor,⁶ and white-coat hypertension and masked hypertension have been shown to be moderate risk factors.^{7,8} We showed that BP variability during sleep was a risk factor for cardiovascular disease even after adjusting for BP levels in patients with diabetes.⁹ Unless ABPM is performed, it is difficult to assess these measures and to perform detailed assessments, especially of nighttime BP. In the meantime, ABPM is not recommended for use in efforts that adhere to hypertension and diabetic guidelines because of the lack of a robust database related to ABPM in diabetes. However, there are increasing reports of the use of ABPM in diabetes,

and we advocate that ABPM be performed at least once in all diabetic patients for the assessment and risk stratification of diabetes. An interesting paper recently published in the *Journal of Hypertension* reports that a daytime ambulatory BP of 129/79 mmHg and 134/88 mmHg corresponds to an office BP of 130/80 mmHg and 140/90 mmHg.¹⁰ However, as mentioned above, office BP and ambulatory BP do not always correspond.

In this issue of *Hypertension Research*, Gorostidi *et al.*,¹¹ drawing on data from a Spanish database, describe patterns of ABPM in hypertensive patients with or without diabetes. The authors found that diabetic patients have higher BP levels and are more likely to be non-dippers; the riser pattern in particular was more frequent than in non-diabetic patients. This study is a descriptive study of ABPM using a large Spanish database, and the data represent a confirmation of previous findings. The strength of this study is the large size of the sample, representing data from as many as 68 045 ABPM records. This paper includes numerous information about the use of ABPM in patients with diabetes mellitus. The weakness of this study is that drug-related information was not described and that the database included subjects with a history of cardiovascular disease, which is associated with abnormal circadian BP patterns. Therefore, this study reflects a mixture of primary and secondary prevention with regard to BP management in diabetic patients. The subjects were extremely obese (body mass index $30.1 \pm 4.9 \text{ kg m}^{-2}$), and the pathophysiology of diabetes would be somewhat different from that observed in Asian populations.

Diabetes mellitus is characterized by disordered homeostasis in terms of glucose and BP control. It has been shown that BP

Dr K Eguchi is at Department of Cardiovascular Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke 329-0498, Japan.
 E-mail: ke112@jichi.ac.jp



variation is associated with continuously monitored blood glucose. Such fluctuations in glucose and BP by themselves could increase the risk for target organ damage and could trigger vicious circles in diabetic patients. As was shown by our study, not only ambulatory BP levels⁵ but also autonomic nervous system disturbance, as evaluated by BP fluctuation at night, are risk indicators of cardiovascular outcomes.⁹ Nighttime BP in patients with diabetes was also important when assessed by home BP monitoring.¹² At present, it has been proven that the riser pattern is extremely harmful.⁶ If this pattern is combined with a sleep disturbance such as short duration of sleep or disordered breathing during sleep, it could have a synergistic impact on the incidence of cardiovascular disease.¹³

Chronological therapy in diabetes is also important in patients with diabetes. Hermida *et al.*¹⁴ recently showed that antihypertensive drug therapy with at least one drug in the evening was more effective than a morning dosing schedule for lowering BP and reducing the likelihood of cardiovascular disease. Because patients with diabetes are salt sensitive, the use of diuretics for natriuresis is also important for controlling nighttime BP and could change the non-dipper pattern to a dipper pattern.¹⁵ Therefore, an antihypertensive treatment that takes into account circadian BP profile might be more effective than the conventional regimen in controlling BP in patients with diabetes. Because indivi-

dualized therapy is important, ABPM should be performed at least once in all diabetic patients to achieve an improved cardiovascular prognosis.

- 1 Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; **36**: 646-661.
- 2 The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1575-1585.
- 3 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; **351**: 1755-1762.
- 4 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; **317**: 703-713.
- 5 Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2008; **21**: 443-450.
- 6 Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, Nishizawa M, Kigoshi T, Uchida K. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998; **47**: 1501-1506.
- 7 Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Pickering TG, Shimada K, Kario K. Masked hypertension in diabetes mellitus: a potential risk. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; **9**: 601-607.
- 8 Eguchi K, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, Pickering TG, Gerin W, Ogedegbe G, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Cardiovascular prognosis of sustained and white-coat hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. *Blood Press Monit* 2008; **13**: 15-20.
- 9 Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Pickering TG, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Night time blood pressure variability is a strong predictor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2009; **22**: 46-51.
- 10 Leitão CB, Rodrigues TC, Kramer CK, Schreiner LR, Pinto LC, Ricardo ED, Biavatti K, Canani LH, Gross JL. Which patients with diabetes should undergo ambulatory blood pressure monitoring? *J Hypertens* 2011; **29**: 236-241.
- 11 Gorostidi M, de la Sierra A, González-Albarán O, Segura J, de la Cruz JJ, Vinyoles E, Llisteri JL, Aranda P, Ruilope LM, Banegas JR, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *Hypertens Res* 2011; **34**: 1185-1189.
- 12 Eguchi K, Matsui Y, Shibasaki S, Hoshida S, Kabutoya T, Ishikawa J, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Controlling evening bp as well as morning bp is important in hypertensive patients with prediabetes/diabetes: the JMS-1 Study. *Am J Hypertens* 2010; **23**: 522-527.
- 13 Eguchi K, Pickering TG, Schwartz JE, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Short sleep duration as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with hypertension. *Arch Intern Med* 2008; **168**: 2225-2231.
- 14 Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; **34**: 1270-1276.
- 15 Uzu T, Sakaguchi M, Yokomaku Y, Kume S, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A. Effects of high sodium intake and diuretics on the circadian rhythm of blood pressure in type 2 diabetic patients treated with an angiotensin II receptor blocker. *Clin Exp Nephrol* 2009; **13**: 300-306.

Anexo 3

Otras publicaciones relacionadas

Gorostidi M, Ruilope LM. Aportaciones del proyecto CARDIORISC. Introducción. Hipertens riesgo vasc. 2010; 27 (Supl 1): 1-3.

Segura J, Gorostidi M. Evidencias generadas por el proyecto CARDIORISC. Hipertens riesgo vasc. 2010; 27 (Supl 1): 4-8.

Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodriguez-Artalejo F, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Sarriá A, Ruilope LM; for the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. Hypertension. 2007;49:62-68.

Sierra C, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, Ruilope LM; en representación de los Investigadores del Registro Nacional de MAPA. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): características clínicas de 31.530 pacientes incluidos en el registro. Med Clin (Barc). 2007;129:1-5.

Hernandez del Rey R, Martin-Baranera M, Sobrino J, Gorostidi M, Vinyoles E, Sierra C, Segura J, Coca A, Ruilope LM, for the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. J Hypertens. 2007;25:2406-2412.

De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Sobrino J, Llisterri JL, Alonso J, Vinyoles E, Pallarés V, Sarriá A, Aranda P, Ruilope LM, on behalf of the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. Hypertension. 2009;53:466-472.

Llisterri JL, Alonso FJ, Gorostidi M, Sierra C, de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Sobrino J, de la Cruz JJ, Madruga F, Aranda P, Redón J, Ruilope LM, en representación de los investigadores del Proyecto CARDIORISC MAPAPRES. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Diferencias entre el control clínico y ambulatorio de la hipertensión arterial en pacientes muy ancianos. Proyecto CARDIORISC MAPAPRES. Med Clin (Barc). 2009;133:769-776.

Gorostidi M, Segura J, de la Sierra A. Hipertensión arterial nocturna. Hipertens riesgo vasc. 2010; 27 (Supl 1): 26-33.

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 15/11/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Hipertens riesgo vasc. 2010;27(Supl 1):1-3



Hipertensión y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension

APORTACIONES DEL PROYECTO CARDIORISC EN LA OPTIMIZACIÓN DEL MANEJO DEL PACIENTE HIPERTENSO

Aportaciones del proyecto CARDIORISC. Introducción

M. Gorostidi^{a,*} y L.M. Ruilope^b^a Sección de Nefrología, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España^b Unidad de Hipertensión Arterial, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

La Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) puso en marcha, en 2004, el programa CARDIORISC¹. El proyecto recibió sucesivos avales de la *European Society of Hypertension* (ESH), del Instituto de Salud Carlos III y de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Las dos primeras publicaciones internacionales de CARDIORISC^{2,3} fueron objeto de sendos editoriales^{4,5} que destacaron, entre otros aspectos, el tamaño muestral de aquellos estudios. En ambos casos, los análisis del *Spanish Society of Hypertension ABPM Registry* fueron saludados como los estudios con monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) que habían incluido el mayor número de casos conocido hasta entonces. Las muestras analizadas incluyeron 12.897 y 17.219 pacientes, respectivamente. La expectativa más optimista no preveía entonces que, apenas 3 años después, el registro MAPAPRES de CARDIORISC superaría los 100.000 pacientes y sería citado como la mayor base de datos de MAPA del mundo^{6,7}. En las figuras 1 y 2 se ilustran el reclutamiento de pacientes y la distribución nacional del proyecto.

El ritmo de inclusión de pacientes en CARDIORISC, de entorno a 20.000 casos anuales, difiere del de cualquier estudio observacional o registro, que suele presentar un "efecto agotamiento" con una progresiva disminución en el reclutamiento. La participación del médico o de la enfermera en CARDIORISC es absolutamente desinteresada, por lo que la inclusión sostenida de pacientes no puede tener más que tres explicaciones básicas: a) la incorporación de la MAPA, vehiculada por CARDIORISC, a la rutina de la práctica clíni-

ca diaria; b) el entusiasmo del personal sanitario participante con el beneficio percibido en la evaluación del paciente hipertenso, y c) la satisfacción profesional por participar en un proyecto colectivo que cumple objetivos y se desarrolla continuamente. Más de 200 médicos investigadores han sido coautores en los más de 130 trabajos presentados en congresos nacionales e internacionales promovidos desde el comité científico⁸. Además, numerosos grupos de trabajo locales han presentado análisis de sus datos particulares en reuniones científicas de ámbito regional y nacional. CARDIORISC se ha convertido en un entramado asistencial, docente e investigador en el campo de la hipertensión arterial (HTA) y de la medicina cardiovascular. En la figura 3 se ilustran todas las actividades desarrolladas en el proyecto.

En el presente suplemento monográfico de HIPERTENSIÓN Y RIESGO VASCULAR se publica una serie de artículos de revisión y de opinión que abarcan un amplio espectro de temas relacionados con CARDIORISC y con la MAPA. Se revisan exhaustivamente las evidencias generadas por el proyecto, la HTA clínica aislada o de "bata blanca", la HTA nocturna y el papel determinante de la MAPA en la evaluación de la HTA resistente. También son objeto de atención la repercusión de CARDIORISC en aspectos epidemiológicos y de salud pública y las aportaciones del proyecto para el manejo de la HTA por el médico de Atención Primaria. Además, se evalúa el papel de CARDIORISC en los proyectos de formación e investigación de la SEH-LELHA en particular y de las sociedades científicas en general. Un capítulo especial está reservado para la labor del personal de Enfermería en el manejo del paciente hipertenso y en la investigación cardiovascular. Mayoritariamente anónimo, el trabajo desarrollado por enfermería constituye, muy probablemente, una de las bases del éxito de CARDIORISC. Por último, se presenta la justificación, los objetivos y la metodología del

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuel.gorostidi@sespa.princast.es (M. Gorostidi).

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 15/11/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

2

M. Gorostidi et al

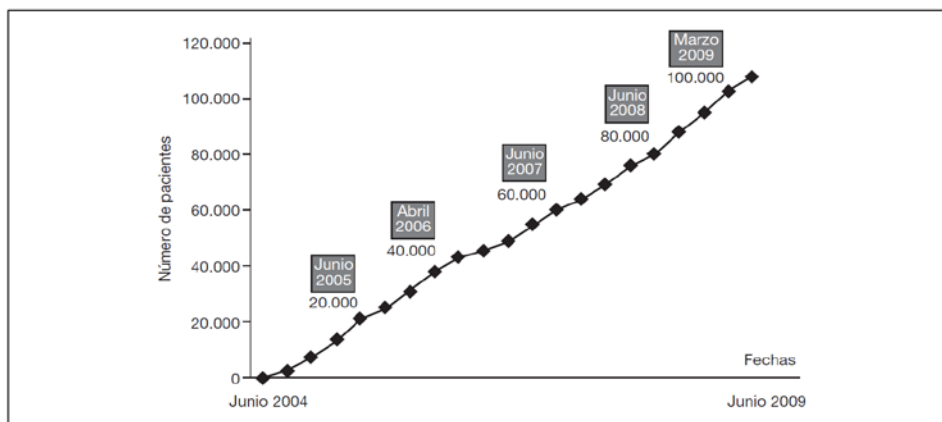


Figura 1. Reclutamiento de pacientes en CARDIORISC. El primer paciente se incluyó en junio de 2004. El ritmo de inclusión se mantiene en 20.000 casos anuales.

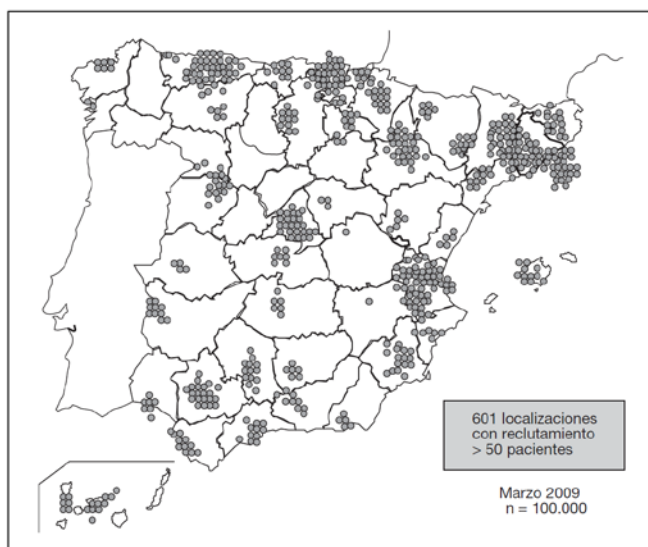


Figura 2. Implantación nacional de CARDIORISC. Los puntos representan las localizaciones de investigadores (n = 601) que habían incluido 50 o más registros entre junio de 2004 y marzo de 2009.

estudio EVOLVE, con el que se pretende dar el paso “del análisis transversal al estudio longitudinal”.

Mención especial merece la relación de CARDIORISC con su patrocinador. Laboratorios Lacer, S.A. ha ofrecido un apoyo estratégico y financiero entusiasta e incondicional desde el inicio del proyecto. Lacer financió la creación y mantiene el desarrollo de la plataforma tecnológica (www.cardiorisc.com), formó a los investigadores y les dotó de aparatos para la MAPA y para la automedida de la PA (AMPA).

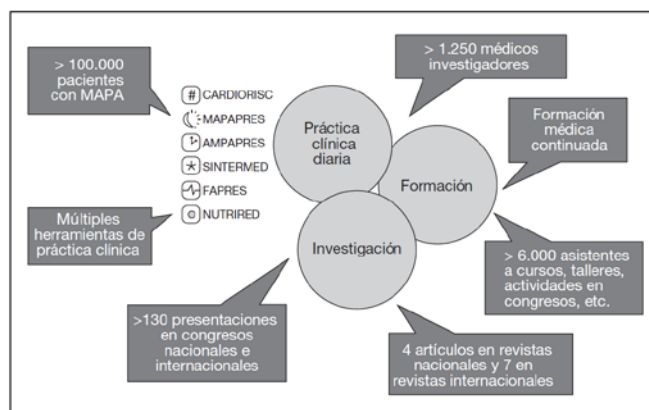
La colaboración ha traspasado el imprescindible aporte económico para alcanzar un nivel intenso de participación desde los departamentos médico y de *marketing* hasta la red de ventas. Ésta se ha ido constituyendo en un auténtico sistema de apoyo al médico participante de características similares a las redes de monitorización de una *clinical research organization*. Además, la relación SEH-LELHA/CARDIORISC/Lacer constituye un ejemplo de colaboración entre la industria farmacéutica y una sociedad científica,

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 15/11/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Aportaciones del proyecto CARDIORISC. Introducción

3

Figura 3. Actividades desarrolladas por CARDIORISC. MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.



un ejemplo de participación e investigación no vinculada a producto. Ninguna de las 11 publicaciones derivadas de CARDIORISC y ninguna de las más de 130 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales ha tenido que ser objeto de declaración de conflicto de intereses alguno. Estos aspectos de la relación de Lacer con el proyecto han sido reconocidos en la literatura internacional⁷.

Al final, el desarrollo de todo proyecto depende de las personas. CARDIORISC ha sido y es posible gracias a todos y cada uno de los más de 1.250 médicos y enfermeras investigadores cuyos nombres se incluyen en el último capítulo de este suplemento.

Bibliografía

1. Segura J, Sobrino J, Sierra C, Ruilope LM, Coca A, en representación de los investigadores del proyecto CRONOPRES. Proyecto Cronopres: un nuevo enfoque para el control de la hipertensión arterial. *Hipertensión*. 2005;22:275-83.
2. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, De la Sierra A, De la Cruz JJ, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension*. 2007;49:62-8.
3. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De la Sierra A, Hernández del Rey R, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens*. 2007;25:977-84.
4. Mancia G. Effective ambulatory blood pressure control in medical practice: good news to be taken with caution. *Hypertension*. 2007;49:17-8.
5. Parati G, Ibsen H. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles of high-risk patients in general practice: data from an ambulatory blood pressure monitoring registry. *J Hypertens*. 2007;25:929-33.
6. O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement. The case for implementation in Primary Care. *Hypertension*. 2008;51:1435-41.
7. O'Brien E. Dipping comes of age: the importance of nocturnal blood pressure. *Hypertension*. 2009;53:446-7.
8. Curriculum 2006, Curriculum 2007-2008. Disponible en: <https://www.cardiorisc.com/index.asp>

Hipertens riesgo vasc. 2010;27(Supl 1):4-8



Hipertensión

y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension



APORTACIONES DEL PROYECTO CARDIORISC EN LA OPTIMIZACIÓN DEL MANEJO DEL PACIENTE HIPERTENSO

Evidencias generadas por el proyecto CARDIORISC

J. Segura^{a,*} y M. Gorostidi^b^aUnidad de Hipertensión Arterial, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España^bSección de Nefrología, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España

PALABRAS CLAVE

Monitorización ambulatoria de la presión arterial;
Control de la hipertensión arterial;
Hipertensión clínica aislada;
Enfermedad cardiovascular

KEYWORDS

Ambulatory blood pressure monitoring;
Blood pressure control;
Isolated office hypertension;
Cardiovascular disease

Resumen

Tras 5 años de andadura se puede afirmar que el Registro Nacional de Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial, un proyecto promovido por la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, ha cumplido su triple objetivo, tanto asistencial como docente e investigador.

Son muchos los profesionales sanitarios, tanto médicos como enfermeras, que han incorporado dicha técnica de monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 h en su práctica clínica diaria, en el diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes hipertensos. Este hecho ha permitido la creación de la mayor base de datos sobre monitorización ambulatoria de presión arterial a nivel mundial.

El objetivo de este capítulo es revisar de forma global las evidencias que el proyecto ha generado en estos años y que han sido motivo de comunicaciones en algunos congresos; además, muchas de ellas se han publicado en revistas nacionales e internacionales.

© 2010 SEHLEHA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Evidence generated by the CARDIORISC project

Abstract

After five years of work, the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry, a project promoted by the Spanish Society of Hypertension-Spanish League for the Fight against Hypertension, has achieved its triple objective as a clinical, educational and research project.

Many health professionals, both physicians and nurses, have incorporated 24-hour ambulatory blood pressure monitoring into their daily clinical practice, both in the diagnosis and follow-up of patients with hypertension, which has enabled the creation of the largest database on ambulatory blood pressure monitoring in the world.

The present article aims to provide a comprehensive review of the evidence generated by this project in recent years, much of which has been presented at various meetings and published in national and international journals.

© 2010 SEHLEHA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico:hta@juliansegura.com (J. Segura).

Introducción

Se han cumplido 5 años desde que la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial puso en marcha el Registro Nacional de Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA). Desde su origen, los objetivos de dicho proyecto incluían una vertiente eminentemente asistencial, que facilitaba a los profesionales sanitarios una herramienta que mejoraba de forma sustancial el proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes hipertensos en la práctica clínica diaria, pero también contaban con una clara vocación docente e investigadora¹. Ya en el primer año, tras la puesta en marcha, se pudo constatar la excelente acogida del proyecto, especialmente en el ámbito de Atención Primaria, aunque también la alcanzó en distintas consultas especializadas relacionadas con la hipertensión arterial (HTA). Muchos profesionales sanitarios, tanto médicos como enfermeras, incorporaron la MAPA en su quehacer diario, hecho que permitió la creación de la mayor base de datos sobre MAPA a nivel mundial², con la incorporación de unos 20.000 registros por año, lo que supuso superar la cifra de 100.000 registros a mediados de 2009.

Desde sus inicios, la política investigadora del proyecto ha pretendido incorporar a todos los participantes del mismo tanto a las presentaciones en congresos nacionales e internacionales, como a las publicaciones científicas.

El objetivo de este capítulo es revisar de forma global las evidencias que el proyecto ha generado y que han sido motivo de publicación, si bien algunas de ellas se describirán en mayor profundidad en otros capítulos.

Características clínicas de los pacientes

En 2007 se describieron las características clínicas de 31.530 pacientes incluidos en el proyecto. Las principales conclusiones de este trabajo muestran que hay un control de presión arterial (PA) sensiblemente superior cuando se utiliza la MAPA en comparación con el obtenido en la medida clínica, si bien en ambos casos el control dista mucho de ser el deseable. Igualmente, destaca la presencia habitual de un perfil circadiano en el que no se observa una reducción adecuada de la PA durante el período nocturno o de descanso; esta alteración es más frecuente en grupos de riesgo cardiovascular más elevado³. En concreto, un 40,2% presentaba un descenso nocturno inferior al 10% (perfil no *dipper*), un 39,9% presentaba un descenso nocturno entre el 10 y el 20% (perfil *dipper*), un 13,4%, un incremento nocturno de la PA (perfil *riser*), y un 6,6%, un descenso nocturno superior al 20% (perfil *dipper* extremo). También ese mismo año se publicó un trabajo sobre las aportaciones del proyecto CARDIORISC al manejo del paciente hipertenso en atención primaria⁴.

Grado de control de la hipertensión arterial

Varias publicaciones han analizado el grado de control de la HTA, bien en el grupo completo de pacientes incluidos en el registro, bien en diferentes subgrupos (pacientes de riesgo

alto elevado frente a pacientes de riesgo bajo-moderado, pacientes con cardiopatía isquémica, diferencias en el control de la HTA entre hombres y mujeres).

Pacientes hipertensos tratados

En enero de 2007 se publicó el primer manuscrito en una revista internacional en el que se analizaban las diferencias existentes al evaluar el control de los pacientes hipertensos según los valores de PA medidos en la consulta y los obtenidos mediante MAPA⁵. Se incluyó a 12.897 pacientes hipertensos tratados y se observó que sólo un 23,6% presentaba un adecuado control de PA clínica, pero que dicho porcentaje ascendía al 51,6% cuando se utilizaba el promedio de PA ambulatoria diurna como criterio de control. Además, se describía cómo un 33,4% del total de los pacientes evaluados presentaba una hipertensión clínica aislada (HCA) (PA clínica $\geq 140/90$ mmHg y promedio diurno de PA ambulatoria $< 135/85$ mmHg) y que un 5,4% presentaba control aislado en consulta (PA clínica $< 140/90$ mmHg y promedio diurno de PA ambulatoria $\geq 135/85$ mmHg). En el mismo número de *Hypertension*, Mancia resaltaba la importancia de un proyecto de la envergadura de CARDIORISC, con la dificultad de implementar el uso de una técnica compleja de medida de PA en la práctica clínica diaria⁶. Además, la publicación de este trabajo generó diversas controversias de interés, que se materializaron en varias cartas al editor⁷⁻¹².

Pacientes de riesgo alto frente a pacientes de riesgo bajo-moderado

A mediados de ese mismo año 2007 se publicó otro trabajo sobre las diferencias de control de la PA clínica frente a la PA ambulatoria en el subgrupo de pacientes hipertensos de alto riesgo¹³. Se analizó a 17.219 pacientes, de los cuales 6.534 (37,9%) se clasificaron como de elevado o muy elevado riesgo cardiovascular añadido. El porcentaje de pacientes con PA clínica $< 140/90$ mmHg fue del 12,8% en pacientes de riesgo elevado, frente al 27,0% en aquellos de riesgo añadido bajo-moderado. Sin embargo, el porcentaje de control ambulatorio, definido como un promedio de PA ambulatoria de 24 h $< 125/80$ mmHg, fue del 23,7 y 36,1%, respectivamente. Además, se identificó un patrón no *dipper* en el 47,9% de los pacientes de riesgo añadido bajo-moderado, mientras que en los pacientes de riesgo elevado-muy elevado dicho porcentaje alcanzaba el 58,7%. Los hallazgos descritos en este trabajo fueron motivo de un amplio editorial en el que se resaltaba la importancia de un estudio con un tamaño muestral no alcanzado nunca por otros grupos¹⁴. Asimismo, en dicho editorial se insiste en la recomendación de extender el uso de la MAPA en la evaluación de los pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Pacientes con cardiopatía isquémica

Este trabajo evaluó el grado de control de la HTA en 2.434 pacientes tratados con cardiopatía isquémica¹⁵. Se observó que el control de la HTA en la consulta se alcanzaba solamente en el 28,7% de los pacientes, mientras que un 46,4% mostraba un adecuado control ambulatorio.

Esta diferencia entre el control clínico y el ambulatorio se mantuvo tras realizar ajustes en función de la edad y el sexo, así como en diferentes puntos de corte de PA clínica y ambulatoria. Se constató que dicha diferencia se debió en gran parte a la presencia de un 25,2% de pacientes con HCA; es decir, 1 de cada 4 pacientes presentaba cifras de PA elevadas en la consulta, pero sus cifras ambulatorias eran normales. Además, se observó que el 7,5% de los pacientes presentaba un control aislado en la consulta; es decir, unas cifras de PA normales en consulta pero unos promedios ambulatorios elevados.

Diferencias en el control de la hipertensión arterial entre hombres y mujeres

En este trabajo se analizaron los datos de PA clínica y ambulatoria de 15.212 hombres y 13.936 mujeres hipertensos tratados¹⁶. Se observó que sólo el 16,4% de las mujeres y el 14,7% de los hombres presentaban un control adecuado según ambas técnicas de medida (PA clínica < 140/90 mmHg y promedio ambulatorio de 24 h < 130/80 mmHg) y que esta diferencia era significativa. Las mujeres presentaban una menor prevalencia de hipertensión enmascarada (PA clínica < 140/90 mmHg y PA ambulatoria 24 h < 130/80 mmHg) que los hombres (5,9% frente a 7,9%, $p < 0,001$). Asimismo, la HCA (PA clínica \geq 140/90 mmHg y PA ambulatoria 24 h < 130/80 mmHg) era más frecuente en mujeres que en hombres (32,5% frente a 24,2%, $p < 0,001$). Aunque el control clínico fue similar en hombres y mujeres (22,3 frente a 22,6%, $p = 0,542$), el control ambulatorio fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres (48,9 frente a 38,9%, $p < 0,001$). Estas diferencias entre ambos sexos se mantuvieron a pesar de ajustar en función de la edad, número de fármacos antihipertensivos, duración de la HTA y factores de riesgo asociados.

Utilidad de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en situaciones concretas

Se han publicado diversos trabajos relacionados con diferentes conceptos asociados a la utilización de la MAPA, como la identificación de los pacientes con HCA, la reproducibilidad de la MAPA en el reconocimiento de un patrón no *dipper* o la prevalencia de las alteraciones del ritmo circadiano y sus factores asociados.

Características clínicas de los pacientes con hipertensión clínica aislada

El objetivo de este trabajo fue analizar las características clínicas de los pacientes con HCA y evaluar la capacidad de los médicos para predecir la presencia de HCA. Se revisaron 6.176 pacientes hipertensos no tratados a los que se realizó una MAPA. En 2.611 de ellos la indicación de la MAPA fue la sospecha de HCA¹⁷. Se definió la HCA como la presencia de una PA clínica sistólica \geq 140 mmHg o diastólica \geq 90 mmHg, con diferentes umbrales de PA ambulatoria diurna: HCA1 < 135 y < 85 mmHg, HCA2 < 130 y < 80 mmHg, o HCA3 como promedio ambulatorio de 24 h < 125 y < 80 mmHg.

Se observó que la definición de HCA1, HCA2 y HCA3 se cumplía en 1.807 (29,2%), 960 (15,5%) y 1.133 (18,3%) pa-

cientes, respectivamente. Los pacientes con HCA eran con mayor frecuencia mujeres, pacientes de edad avanzada, obesos y, menos habitualmente, fumadores. La sensibilidad y especificidad del criterio médico respecto a los umbrales diagnósticos de HCA1, HCA2 y HCA3 fueron generalmente bajos (48,7 y 60,4%, 52,9 y 59,7%, y 52,3 y 60,0%, respectivamente).

Reproducibilidad de la MAPA

Este trabajo analizó la reproducibilidad de la MAPA de 24 y 48 h para identificar el perfil circadiano de la PA en pacientes hipertensos.

Se analizaron 611 registros de MAPA de 48 h, 235 de ellos realizados en pacientes no tratados¹⁸. Los porcentajes de pacientes clasificados como no *dipper* según las primeras 24 h de MAPA, las segundas 24 h y el MAPA de 48 h completo fueron 47, 50 y 48%, respectivamente. Al comparar las primeras 24 h frente a las 24 h siguientes, se observó que 147 pacientes (24%) pasaron de un patrón *dipper* a no *dipper* o viceversa. Cuando se compararon las primeras 24 h frente al MAPA de 48 h completo, 66 pacientes (11%) cambiaron su perfil. Estos porcentajes fueron similares para la PA sistólica o diastólica, así como entre los pacientes tratados o no tratados. En estos pacientes con baja reproducibilidad de la MAPA, el cociente noche-día puede ser de ayuda para identificar a aquellos con un perfil circadiano estable. Este trabajo también fue acompañado de un editorial que resaltaba las limitaciones de reproducibilidad de la realización de una sola MAPA a la hora de etiquetar a los pacientes como *dipper* o no *dipper*¹⁹.

Prevalencia de los distintos patrones circadianos y factores asociados

Los objetivos de este estudio fueron determinar la prevalencia de los diferentes patrones circadianos de la PA e identificar distintas situaciones clínicas asociadas al patrón no *dipper*, tanto en hipertensos tratados como no tratados²⁰.

Se analizaron los registros ambulatorios de 42.947 pacientes hipertensos (8.384 no tratados y 34.563 tratados farmacológicamente). Se observó que el 41% de los pacientes no tratados presentaba un patrón no *dipper* y que este porcentaje ascendía hasta el 53% entre los tratados. En ambos subgrupos, la presencia de un patrón no *dipper* se asoció significativamente con una edad más avanzada, obesidad, diabetes mellitus y existencia de enfermedad cardiovascular o renal previa. Además, en los pacientes tratados, dicho patrón no *dipper* se asoció con el consumo de un mayor número de fármacos antihipertensivos, pero no con el momento del día en que dichos fármacos se administraban. Por tanto, la presencia de un patrón no *dipper* es más frecuente en los pacientes con un perfil de alto riesgo cardiovascular.

Este trabajo fue acompañado por un editorial que resaltaba la importancia de la incorporación de la MAPA en la práctica diaria de los equipos sanitarios que atienden pacientes hipertensos² y, además, generó diversas controversias que motivaron la publicación de varias cartas al editor²¹⁻²⁴.

Otras evidencias generadas

Además de los trabajos previamente descritos, que ya han sido motivo de publicación en diversas revistas nacionales e internacionales, son varias las líneas actualmente en análisis, muchas de ellas ya comunicadas en distintos congresos, y que se publicarán próximamente. Cabe destacar los análisis sobre las características clínicas y el perfil circadiano de los pacientes con hipertensión refractaria²⁵ o PA normal-alta no tratados²⁶, prevalencia de hipertensión nocturna aislada²⁷, alteraciones de la MAPA en pacientes obesos²⁸ o diabéticos²⁹, PA ambulatoria en pacientes jóvenes³⁰ o muy ancianos³¹, relación entre albuminuria y PA ambulatoria³² y relación entre los patrones circadianos con la enfermedad renal subclínica³³.

Bibliografía

- Segura J, Sobrino J, Sierra C, Ruilope LM, Coca A; en representación de los investigadores del proyecto CRONOPRES. Proyecto Cronopres: un nuevo enfoque para el control de la hipertensión arterial. *Hipertensión*. 2005;22:275-83.
- O'Brien E. Dipping comes of age: the importance of nocturnal blood pressure. *Hypertension*. 2009;53:446-7.
- Sierra C, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, Ruilope LM, en representación de los investigadores del Registro Nacional de MAPA. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): características clínicas de 31.530 pacientes incluidos en el registro. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:1-5.
- Llisterri JL, Alonso FJ, Gorostidi M, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, et al, en representación de los investigadores del proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. Aportación del proyecto CARDIORISC al manejo del paciente hipertenso de Atención Primaria en España. *SEMERGEN*. 2007;33:495-501.
- Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, De la Sierra A, De la Cruz JJ, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension*. 2007;49:62-8.
- Mancia G. Effective ambulatory blood pressure control in medical practice: good news to be taken with caution. *Hypertension*. 2007;49:17-8.
- Ben-Dov IZ, Bursztyn M. Is siesta masking masked hypertension? *Hypertension*. 2007;49:e25.
- Banegas JR, De la Sierra A, Segura J, Sobrino J, Ruilope LM. Response to Is siesta masking masked hypertension? *Hypertension*. 2007;49:e26.
- Obata T, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Imai Y. Out-of-office BP control among treated subjects. *Hypertension*. 2007;49:e40 - e41.
- Banegas JR, De la Sierra A, Segura J, Ruilope LM. Response to Out-of-office blood pressure control among treated subjects. *Hypertension*. 2007;49:e42.
- Martínez-Moya L, García-Noain A, Lobo-Escobar A, Gonzalvo-Liarte C, Martínez-Berganza A, Cía-Gómez P. Influence of siesta in the estimation of blood pressure control in hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;50:e14.
- Banegas JR, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Ruilope LM. Response to Influence of siesta in the estimation of blood pressure control in patients with hypertension. *Hypertension*. 2007;50:e15.
- Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De la Sierra A, Hernández del Rey R, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens*. 2007;25:977-84.
- Parati G, Ibsen H. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles of high-risk patients in general practice: data from an ambulatory blood pressure monitoring registry. *J Hypertens*. 2007;25:929-33.
- Banegas JR, De la Sierra A, Segura J, Gorostidi M, De la Cruz J, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM. Control of hypertension in coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2009;134:245-7.
- Banegas JR, Segura J, De la Sierra A, Gorostidi M, Rodríguez-Artalejo F, Sobrino J, et al; Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Gender differences in office and ambulatory control of hypertension. *Am J Med*. 2008;121:1078-84.
- Vinyoles E, Felip A, Pujol E, De la Sierra A, Durà R, Del Rey RH, et al; Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:438-45.
- Hernández del Rey R, Martín-Baranera M, Sobrino J, Gorostidi M, Vinyoles E, Sierra C, et al, for the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *J Hypertens*. 2007;25:2406-12.
- Parati G, Staessen JA. Day-night blood pressure variations: mechanisms, reproducibility and clinical relevance. *J Hypertens*. 2007;25:2377-80.
- De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, et al; Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009;53:466-72.
- Ben-Dov IZ, Bursztyn M. Nondipping in patients with hypertension. *Hypertension*. 2009;53:e35.
- De la Sierra A, Banegas JR, Redon J, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM, on behalf of the Spanish Society of Hypertension AMBP Registry Investigators. Response to Nondipping in patients with hypertension. *Hypertension*. 2009;53:e36.
- Almirall J, Martínez-Ocaña JC, Comas L. Timing of antihypertensive therapy and circadian blood pressure pattern. *Hypertension*. 2009;53:e41.
- De la Sierra A, Banegas JR, Redón J, De la Cruz JJ, Segura J, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Response to Timing of antihypertensive therapy and circadian blood pressure pattern. *Hypertension*. 2009;53:e42.
- De la Sierra A, Segura J, Gorostidi M, Sobrino J, Llisterri JL, Alonso J, et al, Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Clinical features and circadian profile of 6894 patients with resistant hypertension included in the Spanish ABPM registry. *J Hypertens*. 2008;26 Suppl 1:S30-1 [abstract].
- Llisterri JL, Alonso FJ, Gorostidi M, De la Sierra A, De la Cruz JJ, Banegas JR, et al, en representación de los investigadores del Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Características de los pacientes con presión normal-alta sin tratamiento farmacológico del Registro MAPAPRES. Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. 31.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria SEMERGEN, Octubre 2009 [abstract].
- Gorostidi M, Segura J, Tranche S, López-Zúñiga MC, García-Puig J, Vallina J, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Prevalence of isolated nocturnal hypertension in treated hypertensives. *J Hypertens*. 2008;26 Suppl 1:S502-3 [abstract].

28. González-Albarrán O, Gorostidi M, De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Aranda P. Obesity and ambulatory blood pressure monitoring: A cross-sectional analysis of a 23,708 hypertensive patients in Spain. *J Hypertens*. 2008;26 Suppl 1:S504 [abstract].
29. Gorostidi M, González-Albarrán O, Segura J, De la Sierra A, Sobrino J, de la Cruz JJ, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM registry. Prevalence of abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *J Hypertens*. 2009;27 Suppl 4:S239 [abstract].
30. Aranda P, Gorostidi M, De la Sierra A, Segura J, Fernandez JC, De la Cruz JJ, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Clinical features of young hypertensive subjects under 30 years of age. Data of the spanish ambulatory blood pressure monitoring registry. *J Hypertens*. 2009;27 Suppl 4:S3 [abstract].
31. Llisterri JL, Alonso FJ, Gorostidi M, Sierra C, De la Sierra A, Banegas JR, et al, en representación de los investigadores de CARDIORISC-MAPAPRES. Diferencias entre el control clínico y ambulatorio de la hipertensión arterial en pacientes muy ancianos. Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:769-76.
32. Segura J, Gorostidi M, De la Sierra A, Llisterri JL, Alonso FJ, Gil I, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Correlation between urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure in the hypertensive population. *J Hypertens*. 2009;27 Suppl 4:S177 [abstract].
33. Gorostidi M, De la Sierra A, Segura J, Pechuan J, Tranche S, Suárez C, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Blood pressure dipping patterns and subclinical renal damage in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2009;27 Suppl 4:S329 [abstract].

Hypertension Treatment and Control

Effectiveness of Blood Pressure Control Outside the Medical Setting

José R. Banegas, Julián Segura, Javier Sobrino, Fernando Rodríguez-Artalejo, Alejandro de la Sierra, Juan J. de la Cruz, Manuel Gorostidi, Antonio Sarría, Luis M. Ruilope; for the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators

Abstract—We studied the effectiveness of blood pressure (BP) control outside the clinic by using ambulatory BP monitoring (ABPM) among a large number of hypertensive subjects treated in primary care centers across Spain. The sample consisted of 12 897 treated hypertensive subjects who had indications for ABPM. Office-based BP was calculated as the average of 2 readings. Twenty-four-hour ABPM was then performed using a SpaceLabs 90207 monitor under standardized conditions. A total of 3047 patients (23.6%) had their office BP controlled, and 6657 (51.6%) were controlled according to daytime ABPM. The proportion of office resistance or underestimation of patients' BP control by physicians in the office (office BP $\geq 140/90$ mm Hg and average daytime ambulatory BP $< 135/85$ mm Hg) was 33.4%, and the proportion of isolated office control or overestimation of control (office BP $< 140/90$ mm Hg and average daytime ambulatory BP $\geq 135/85$ mm Hg) was 5.4%. BP control was more frequently underestimated in patients who were older, female, obese, or with morning BP determination than in their counterparts. BP control was more frequently overestimated in those who were younger, male, nonobese, smokers, or with evening BP determination. Ambulatory-based hypertension control was far better than office-based hypertension control. This conveys an encouraging message to clinicians, namely that they are actually doing better than is evidenced by office-based data. However, the burden of underestimation and overestimation of BP control at the office is still remarkable. Physicians should be aware that the likelihood of misestimating BP control is higher in some hypertensive subjects. (*Hypertension*. 2007;49:62-68.)

Key Words: office blood pressure ■ ambulatory blood pressure ■ treatment goals ■ guidelines ■ control

Adequate control of hypertension is low in population and medical settings.¹⁻³ However, physicians frequently misclassify patients' blood pressure (BP) status at the office when compared with ambulatory BP monitoring (ABPM).⁴ In particular, BP readings are higher in standard clinical practice than in ambulatory readings.^{4,5} Nevertheless, the magnitude of the gap between office and ambulatory BP control has not been noted in large-scale studies addressing daily practice.

Furthermore, the prevalence and determinants of BP conditions, such as white-coat hypertension ([WCH] ie, high office BP with normal BP outside the medical setting) and masked hypertension (normal office BP with high BP outside the medical setting) have already been studied.⁶⁻¹⁴ However, WCH is a term reserved for those subjects not on antihypertensive treatment⁶; and in the case of treated hypertensive subjects, it would, therefore, be more accurate to use the term "office resistance,"⁶ that is, in-clinic

BP readings that are both higher than goal despite treatment and higher than normotensive BP outside the clinic as demonstrated by ABPM. Likewise, we focused on "isolated office control" (BP controlled at the office but uncontrolled on ABPM despite treatment) rather than masked hypertension. Office resistance and isolated office control are not usually reported but may well be common in daily clinical practice, because most hypertensive patients are, in fact, treated.

The effectiveness of BP control outside the office environment was examined for the first time by using ABPM in a large and varied sample of treated hypertensive subjects in primary care practice in Spain. We calculated the magnitude of the gap between office and ambulatory BP control. Furthermore, we also ascertained the burden of office resistance and isolated office control, that is to say, the magnitude of underestimation and overestimation of BP control, respectively, uncovered by ABPM. Finally, we

Received August 11, 2006; first decision August 28, 2006; revision accepted October 10, 2006.

From the Department of Preventive Medicine and Public Health (J.R.B., F.R.-A., J.J.d.l.C.), Autonomous University of Madrid, Madrid, Spain; the Hypertension Unit (J.S., L.M.R.), Doce de Octubre Hospital, Madrid, Spain; the Hypertension Unit (J.S.), Esperit Sant Hospital, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, Spain; the Hypertension Unit (A.d.l.S.), Clinic Hospital, Barcelona, Spain; the Nephrology Section (M.G.), San Agustín Hospital, Avilés, Asturias, Spain; and the Health Technology Assessment Agency (A.S.), Carlos III Institute of Public Health, Madrid, Spain.

Correspondence to José R. Banegas, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, C/Arzobispo Morcillo 4, 28029 Madrid, Spain. E-mail: joseramon.banegas@uam.es
© 2006 American Heart Association, Inc.

Hypertension is available at <http://www.hypertensionaha.org>

DOI: 10.1161/01.HYP.0000250557.63490.55

assessed clinical predictors of disagreement between office and ambulatory BP control. In particular, the influence exerted on these discrepancies by the time of day of office BP readings and drug administration has hardly been studied. All of this information is important for better knowledge of BP management in clinical practice and also for public health purposes. For all of the above purposes, we used the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry, based on a large-scale network of Spanish physicians trained in ABPM.¹⁵ To our knowledge, this network of ~900 clinical researchers using the same methodology to perform ABPM on >36 000 outpatients is unique in the world.

Methods

Study Design and Patients

From June 2004 through April 2006, 1124 physicians from 210 primary healthcare clinics spread across the 17 geographic regions covered by Spain's national healthcare system were invited to participate. Physicians were chosen in proportion to the number of inhabitants in each geographic region; and within each region, selection of physicians also took into account their geographic dispersion in outpatient practice lists. Most of the physicians that were invited (897 [79.8%]) did in fact participate. The physicians consecutively recruited a total of 36 611 hypertensive patients (aged ≥ 18 years) who had conventional clinical indications for ABPM performance, resulting in a mean of 41 selected patients per physician. Physicians providing >1 ABPM per patient or <20 ABPMs were excluded from the study.

Of the patients recruited, 12 897 were evaluable patients with the following characteristics: (1) a documented diagnosis of essential hypertension, (2) attended at primary healthcare clinics, (3) treated with antihypertensive drugs, (4) followed-up by the same medical team for ≥ 2 months using the same study protocol, (5) <1 month elapsing between measurement of office BP and ABPM, and (6) valid BP and ABPM information and reliable, complete data on all of the variables required for the intended analyses.

Study Variables

In brief, BP was measured at the office with a calibrated mercury sphygmomanometer (in 70% of cases) or a validated semiautomatic device (30%), using appropriate cuffs (2 sizes), keeping the subject in a sitting position and ensuring standardized conditions.^{16,17} The average of 2 BP measurements was used for analyses. Thereafter, 24-hour ABPM was performed noninvasively on the nondominant arm, using a SpaceLabs model 90207 device and spacing the readings at 20-minute intervals.^{18,19} Patients were instructed to attend to their usual activities, return the following morning for device removal, and keep their arm extended and immobile at the time of each cuff inflation. For this study, ABPM was regarded as valid only if $\geq 80\%$ of systolic BPs (SBP) and diastolic BPs (DBP) during the daytime and nighttime periods (from subject diaries) were satisfactory. All of the valid recordings were analyzed to obtain average 24-hour, daytime, and nighttime SBP and DBP. The mean diurnal BP was used for analyses in this study. Physicians were trained and certified in ABPM.

Physicians also completed a questionnaire based on the interviews and physical examinations of patients at the time of visit and on data drawn from clinical records. The variables included, which were defined and measured in accordance with international guidelines, are listed in Table 1.^{16,17,20} We defined dyslipidemia as total serum cholesterol >250 mg/dL, low-density lipoprotein cholesterol >155 mg/dL, or high-density lipoprotein cholesterol <40 mg/dL in men and <48 mg/dL in women or the presence of current lipid-lowering therapy; obesity as body mass index ≥ 30 kg/m²; diabetes mellitus as fasting blood glucose repeatedly >126 mg/dL or current antidiabetic therapy; microalbuminuria as average urinary albumin excretion of

30 to 300 mg daily or albumin/creatinine ratio >22 mg/g in men and >31 mg/g in women and proteinuria as urinary protein excretion >300 mg daily; and left ventricular hypertrophy as left ventricular mass index calculated from an M-mode echocardiogram >125 g/m² in men or >110 g/m² in women or the presence of electrocardiographic criteria (Sokoloff index >35 mm). Renal disease was diagnosed when serum creatinine was >1.5 mg/dL in men and >1.4 mg/dL in women or when proteinuria was present. Biochemical parameters corresponded with the last office-based determination within the preceding 3 months.

The study was approved by institutional review boards at the coordinating reference centers, and written informed consent was obtained from all of the patients. The procedures followed were in accordance with institutional guidelines.

Statistical Analyses

Control of hypertension was evaluated by 2 methods, namely, the proportion of patients who reached BP goals with BP measured by conventional devices at the office (average office SBP/DBP: $<140/ <90$ mm Hg) and the proportion of patients who reached the BP goals as measured by ABPM (average daytime ambulatory SBP/DBP: $<135/ <85$ mm Hg).^{16–19} McNemar's χ^2 test was used to compare the proportion of BP control achieved with office versus ABPM methods. Concordance between both evaluation methods vis-à-vis BP control was assessed using the κ statistic. Taking ABPM-based control as the reference standard, patients were classified into the following groups: concordant BP control (BP control both at the office and on diurnal ABPM), concordant lack of control (control neither by office nor ABPM methods), false-negatives or office resistance (absence of control at the office but control by ABPM), and false-positives or isolated office control (control at the office but absence of control by ABPM). Clinical variables were compared with ANOVA or the χ^2 test, as appropriate. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Two separate logistic regression models were used to assess factors independently associated with the following 2 outcomes (dependent variables): office resistance or clinical underestimation of control (versus no underestimation) and isolated office control or clinical overestimation of control (versus no overestimation). Univariate analyses, using the Pearson χ^2 test, were used to assess whether each of the following (independent) variables was associated with the outcomes: age (≥ 60 years or <60), sex (female or male), time of day of clinical BP measurement (morning: 7:00 AM to 1:00 PM or evening: 1:00 PM on), duration of hypertension (in years), number of antihypertensive drugs used (1 or ≥ 2), time of day of antihypertensive drug administration (morning, evening or night, or morning and evening or night), obesity (body mass index ≥ 30 kg/m² or <30 kg/m²), tobacco smoking (yes or no), dyslipidemia (yes or no), diabetes (yes or no), family history of premature cardiovascular disease (yes or no), target-organ damage ([TOD] atherosclerotic plaque, left ventricular hypertrophy, or microalbuminuria; yes or no), and associated clinical conditions (ischemic heart disease, stroke, heart failure, or chronic kidney disease; yes or no). Following the univariate analyses, clinical relevance and statistical significance criteria (univariate $P < 0.20$) were then used to select variables for multiple logistic regression. Variables with the highest P values were sequentially removed, and a new logistic model was defined without the eliminated variable. This operation was continued until all of the remaining variables had P values <0.05 .

Two-sided tests were run, and statistical adjustment was made for multiple comparisons. Analyses were performed using the SPSS version 13 computer software program.

Results

The main sample characteristics are set out in Table 1. In brief, mean age was 61.9 ± 12.3 years (52.4% males), SBP/DBP at the office was $149.4 \pm 19.3/86.8 \pm 11.6$ mm Hg, and daytime ambulatory BP was $133.1 \pm 14.7/78.7 \pm 10.5$ mm Hg.

TABLE 1. Baseline Characteristics of Treated Hypertensive Patients According to BP Control

Variable	Total (N=12 897)	Concordant BP Control (n=2351)	Office Resistance (n=4306)	Isolated Office Control (n=696)	Concordant Lack of BP Control (n=5544)
Age, y	61.9 (12.3)	60.2 (12.4)	63.1 (12.0)	58.5 (12.7)	62.1 (12.2)
≥60 y, %	59.1	52.8	64.5	46.1	59.2
Male, %	52.4	50.3	45.8	58.6	57.5
Clinical SBP, mm Hg	149.4 (19.3)	126.3 (9.5)	152.4 (14.1)	129.4 (7.8)	159.5 (16.9)
Clinical DBP, mm Hg	86.8 (11.6)	77.0 (8.0)	87.7 (9.8)	78.7 (7.9)	91.3 (11.4)
BP taken in the morning, %	78.7	74.6	80.8	73.1	80.9
Daytime SBP, mm Hg	133.1 (14.7)	120.2 (8.3)	123.9 (7.7)	138.4 (9.6)	145.1 (11.5)
Daytime DBP, mm Hg	78.7 (10.5)	72.9 (7.4)	73.1 (7.5)	84.4 (8.8)	84.7 (10.2)
Duration of hypertension, y	7.8 (7.2)	6.7 (6.4)	8.0 (7.2)	7.0 (6.6)	8.3 (7.5)
No. antihypertensive drugs, %					
Monotherapy	39.1	42.4	36.8	44.0	38.9
2 drugs	35.0	34.9	36.1	32.3	34.5
≥3 drugs	25.9	22.7	27.1	23.7	26.6
Time of drug taking, %					
Morning only	80.2	79.4	81.8	80.9	79.2
Evening or night	9.9	10.6	9.2	9.4	10.3
Morning and evening or night	9.9	10.0	9.0	9.7	10.5
BMI ≥30 kg/m ² , %	40.3	38.3	44.1	30.3	39.5
Smokers, %	15.6	14.7	12.0	21.1	18.0
Dyslipidemia, %	42.2	43.6	42.1	42.2	41.7
Diabetes, %	21.5	18.3	20.6	20.3	23.8
Family history of premature CVD, %	11.9	12.4	11.0	11.6	12.4
Target-organ damage, %	17.3	15.1	15.0	18.0	19.4
History of CVD, %	15.3	18.2	14.9	16.2	14.3

Continuous values are shown as mean (SD). CVD indicates cardiovascular disease. See text for definitions of BP measurements. For definitions of clinical characteristics see Methods section.

For most patients (78.7%), office BP was determined in the morning. Approximately 39% of patients were on monotherapy, and 80% of patients took their pills in the morning only. The proportion of hypertensive subjects presenting with obesity, dyslipidemia, or ≥1 additional risk factor was >40%. Patients with office resistance were more frequently older, female, with morning BP determination, on multitherapy, and obese and were less likely to be smokers or have TOD ($P<0.05$). The opposite was true for patients with isolated office control.

Office Versus Ambulatory BP Control: Underestimation and Overestimation of BP Control

A total of 3047 patients (23.6%) had their office BP controlled, 6657 (51.6%) were controlled according to the ABPM method, and 2351 (18.2%) were controlled by both methods (Table 2). The proportion of office BP control was significantly different from that of ABP control ($P<0.001$), and the κ index for intermethod agreement was 0.24. The proportion of false-negatives (office resistance) was 33.4% (95% CI: 32.6–34.2%), that is, physicians in the office underestimated patients' BP control in ≈33% of cases, and

the proportion of false-positives (isolated office control) was 5.4% (95% CI: 5.0–5.8%), meaning that physicians overestimated BP control in 5% of cases (Table 2 and Figure). Finally, 5544 patients (43.0%) were uncontrolled by both methods.

Population Estimates and Public Health Implications

An extrapolation to the national population of Spain was made to estimate the absolute number of hypertensive subjects in the 4 BP control groups at a Spanish population level, assuming universality of ABPM performance in the 8 million hypertensive subjects treated in outpatient clinics in Spain and that our sample was representative of that population.^{15,21} Approximately 1.9 million patients were clinically controlled (Figure). Of the 6.1 million persons with clinically uncontrolled hypertension, only 3.4 million were uncontrolled when ABPM was used, because the rest were false-negatives or "office resistant," and their BP control was, thus, underestimated at the office. Lastly, ≈1.5 of the 1.9 million clinically controlled patients were controlled by both methods, and ≈0.4 million were patients whose

TABLE 2. Control of BP Among Treated Hypertensive Subjects According to Office and Ambulatory BP Criteria

Office BP (SBP/DBP)	Daytime Ambulatory BP (SBP/DBP)		Total
	Controlled (<135/<85 mm Hg)	Uncontrolled (≥135/and/or ≥85 mm Hg)	
Controlled (<140/<90 mm Hg)	Concordant control 2351 18.2% (17.5–8.9%)	Isolated office control 696 5.4% (5.0–5.8%)	3047 23.6% (22.9–24.3%)
Uncontrolled (≥140/and/or ≥90 mm Hg)	Office resistance 4306 33.4% (32.6–34.2%)	Concordant lack of control 5544 43.0% (42.1–43.8%)	9850 76.4% (75.7–77.1%)
Total	6657 51.6% (50.7–52.5%)	6240 48.4% (47.5–49.3%)	12897 100%

Data correspond with number and percentage (95% CI) of patients.

BP control was overestimated using clinical measurements at the office.

Predictors of Disagreement Between Office BP and ABP Control

As can be seen in Table 3, multivariate analysis showed that BP control was more frequently underestimated in hypertensive patients who were older, female, obese, and with morning BP determination, or morning antihypertensive drug taking than in their counterparts and was less likely to be underestimated in those who were smokers or presented with diabetes or TOD. Likewise, multivariate analysis also showed that BP control was less likely to be overestimated in patients who were older, female, obese, or with morning BP taking or what amounts to the same thing; BP control was more frequently overestimated in subjects who were male, younger, nonobese, or with evening BP determination. Lastly, BP control in smokers was more likely to be overestimated.

Discussion

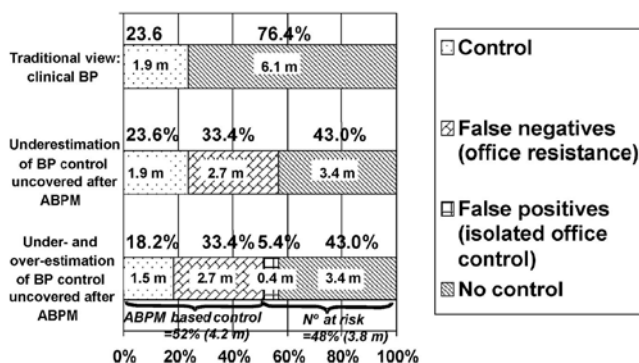
This is a study of the effectiveness of BP control outside medical settings using ABPM on a large number of treated hypertensive outpatients attended at multiple medical facilities spread across a developed country. This study

shows ABPM-based hypertension control as standing at ≈52%, a much better figure than that for office-based hypertension control (24%). In particular, the gap between office and ambulatory control was most marked among women (33%), older patients (32%), and those presenting with obesity (32%; data not shown). This conveys a reassuring message to practicing physicians, inasmuch as they are doing better in BP control than is believed on the basis of office- or population-based surveys, especially in Europe.^{2,3,22} Although the effectiveness of BP control does not exclusively depend on physicians, professional practices are at least as responsible as patient-related factors if not more so.³

The Burden of Undetected Controlled and Uncontrolled Hypertension: Clinical and Public Health Implications

Agreement between office- and ABPM-based methods of estimating BP control was poor (κ index=0.24). Physicians are, thus, prone to 2 types of bias when estimating BP control at the office, that is, false-negative (underestimation of BP control) and false-positive (overestimation).

In public health terms, the magnitude is higher for the underestimation bias. ABPM uncovers a large portion of hypertensive subjects (33.4%) whose BP control is not



Population implications of traditional clinical BP measurement and of using diurnal ABPM on BP control in Spanish adult hypertensive subjects. Data correspond with percentage and absolute number of patients. Absolute numbers are rounded off. m indicates millions of individuals.

TABLE 3. Predictors of Underestimation and Overestimation of Control of Hypertension From Multivariate Logistic Analysis

Predictor	Odds Ratio (95% CI)	P
Underestimation		
Age (≥ 60 vs < 60 years)	1.33 (1.23–1.45)	< 0.001
Gender (female vs male)	1.37 (1.27–1.47)	< 0.001
BP determination (morning vs evening)	1.13 (1.03–1.24)	0.013
Drug taking (morning vs morning and evening or night)	1.14 (1.01–1.30)	0.038
Body mass index (≥ 30 kg/m ² vs < 30 kg/m ²)	1.25 (1.16–1.35)	< 0.001
Smoking (yes vs no)	0.78 (0.70–0.87)	< 0.001
Diabetes mellitus (yes vs no)	0.85 (0.78–0.93)	0.001
Target-organ damage (yes vs no)	0.90 (0.83–0.98)	0.014
Overestimation		
Age (≥ 60 vs < 60 years)	0.61 (0.52–0.71)	< 0.001
Gender (female vs male)	0.85 (0.72–0.99)	0.042
BP determination (morning vs evening)	0.73 (0.61–0.87)	< 0.001
Body mass index (≥ 30 kg/m ² vs < 30 kg/m ²)	0.64 (0.54–0.76)	< 0.001
Smoking (yes vs no)	1.23 (1.03–1.49)	0.026

Underestimation indicates absence of BP control by conventional method at the office but control by ABPM; overestimation, BP control by conventional method at the office, but absence of control by ABPM.

captured at the office. This office resistance represents the burden of “clinically undetected control.” Likewise, ABPM uncovers a relatively small portion of hypertensive subjects (5.4%) whose BP control is overestimated at the office. This isolated office control represents the burden of “clinically undetected lack of control.” Under extrapolation conditions, the sum of office resistance and isolated office control, or underestimation plus overestimation, totaling 3.1 million patients (or 39%) is the burden of misclassification of BP control. Finally, about half of treated hypertensive outpatients in Spain ($\approx 52\%$ or 4.2 million patients) are actually controlled, and the other half are in fact uncontrolled, thus forming the burden of hypertensive subjects at higher cardiovascular risk.

In clinical or individual terms, prognosis is worse for the overestimation bias, because it could lead to undertreatment of a substantial number of hypertensive subjects who, though apparently (clinically) controlled, are nonetheless at higher cardiovascular risk.^{23,24} In fact, individuals with isolated office control were more frequently on monotherapy than were other BP control groups. On the other hand, underestimation of BP control could lead to overtreatment. Individuals with office resistance were more frequently on multitherapy than were other BP control groups.

The prevalence of office resistance in treated hypertensive subjects was found to be similar to the prevalence of WCH reported in untreated individuals but often higher than that reported for treated or total patients in other studies.^{7–9} Nonetheless, there are large differences in the prevalence of this condition, and these studies are not

strictly comparable from a methodologic point of view. Interestingly, we observed a lower prevalence of isolated office control than the prevalence of masked hypertension reported in other studies.^{8,9,14} Although the selection of patients in our study may partially explain these differences, interstudy comparisons are inevitably difficult. Methodologic differences aside, in our study, as in the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni study in Italy, office resistance was much more common than isolated office control.¹⁰

Predictors of Disagreement Between Clinical BP Control and ABPM Control

Some factors partially explain the disparity between ABPM and office BP control in the present study. Some other studies have also reported that WCH is more frequent among older adults, females, nonsmokers, and obese patients.^{6,11,13} On the other hand, other studies have also reported factors selectively affecting ambulatory BP, including young age, male gender, and smoking.^{14,24}

Furthermore, measuring BP in the morning (versus the evening) was associated with a higher likelihood of office resistance and underestimation of BP control, as well as with a lower risk of overestimation of BP control. This suggests that antihypertensive drugs were not at their peak antihypertensive effect when BP was determined in the morning, and consideration should also be given to the fact that many drugs do not encompass a full 24-hour period.^{2,25,26} Likewise, taking antihypertensive drugs solely in the morning (versus taking them twice per day) was associated with a higher probability of office resistance and underestimation of BP control. This may be partially because of the fact that most BP determinations occurred in the morning.

Limitations

This study is not representative of the general Spanish hypertensive population but was rather intended to reflect the practice of physicians treating hypertensive subjects nationwide at primary care clinics situated throughout the Spanish healthcare system. Although further research is needed to confirm the generalizability of our findings, this study nevertheless selected a large, varied sample of physicians and patients with a wide range of characteristics and cardiovascular risk drawn from most regions of the entire country.

In this study, 2 BP readings from a single visit were averaged to characterize clinical BP, and the gap between ABPM-based and clinical BP control would probably be somewhat smaller if multiple visits had been used. However, we sought to reproduce the conditions of standard clinical practice surveys reporting hypertension control, where BP is usually determined at a single visit.^{2,3} Furthermore, some studies have reported that hypertension control was similar, regardless of whether a single BP measurement taken at 1 visit or the average of several measurements taken on different occasions was used.³ Although we used daytime ABPM means, 24-hour ambulatory BP yielded similar proportions of misclassification of BP control (data not shown).

The risk of being misclassified depends on the proximity to the cut point used to define clinic control. However, the

proportion of patients that were only misclassified on the basis of an office BP difference of <5 mm Hg (eg, an office SBP ≥ 140 and <145 or DBP ≥ 90 and <95 and ambulatory BP $<135/85$) was only 8.4% (1085 hypertensive individuals), and even so, there would still be a marked gap between ambulatory BP control and clinical BP control (data not shown). To a certain extent, proximity to the cut point accounts for some of the factors that get selected as predictive of misclassification. However, for both the "SBP ≥ 140 and <145 or DBP ≥ 90 and <95 " and the "SBP ≥ 145 or DBP ≥ 95 mm Hg" categories, most predictive factors remained statistically significant and with odds ratios in the expected direction (data not shown). However, the cross-sectional design of this study acts as a bar to inferring that the predictors identified are causal.

There is still some debate as to the appropriate level of daytime ABP equivalent to 140/90 mm Hg. For a lower ambulatory BP cutoff, for example, 130/80 mm Hg, 33.7% of patients had their BP controlled on ABPM. This figure is clearly lower than the 51.6% of patients with their ambulatory BP controlled when using the 135/85 mm Hg cut point, but it is still quite greater than the 23.6% of office BP control. Although we explicitly acknowledge that any difference in cutoff value will affect the resulting prevalence rates for misclassification, we have adopted the international consensus guidelines.

Perspectives

Control of hypertension using ABPM outside medical settings is much better than evidenced previously by office-based surveys. The traditional view based on clinical BP shows that only 24% of hypertensive subjects are controlled in our study, a figure quite similar to that found in other European and some US studies. Nevertheless, ABPM revealed that true BP control is more than double that figure. This conveys an encouraging message to clinicians, namely, that they are doing better than is usually thought.

However, ABPM likewise revealed that, at the office, BP control is underestimated by physicians in 1 of 3 hypertensive subjects and overestimated in 1 of 20 patients. In other words, the burden of undetected controlled and uncontrolled hypertension is still enormous. Hence, these data may also contribute to more efficient planning of health resources, because many hypertensive subjects believed previously to be uncontrolled are, in fact, controlled. However, the use of ABPM also leads to the emergence of undetected uncontrolled hypertensive subjects, putting them at high cardiovascular risk and implying additional costs. ABPM is rarely available at clinics, and an effort is, thus, needed to extend its use and indication in the future. Finally, a further implication of this study is that physicians should be aware both of their possibly inadequate assessment of BP control when this is purely based on office BP measurement and of the fact that the likelihood of misestimating BP control is higher in some hypertensive subjects.

Acknowledgments

We thank all those physicians (members of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry) who participated in this study. The

names of all participating practitioners have been published previously and are available at www.cardiorisc.com.

Source of Funding

The main funding for the study was obtained from Lacer Spain, SA, through an unrestricted educational grant. The funding body had no role in study design, analysis and interpretation of data, writing the report, or the decision to submit the article for publication.

Disclosures

None.

References

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365:217–223.
- Llisterri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Lou S, Divisón JA, Santos JA, Raber A, Castellar R, Ruilope LM, Banegas JR. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:165–171.
- Wang TJ, Vasan RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation*. 2005;112:1651–1662.
- Campbell NRC, Cullerton BW, McKay W. Misclassification of blood pressure by usual measurement in ambulatory physician practices. *Am J Hypertens*. 2005;18:1522–1527.
- Little P, Barnett J, Barnsley L, Marjoram J, Fitzgerald-Barron A, Mant D. Comparison of agreement between different measures of blood pressure in primary care and daytime ambulatory blood pressure. *BMJ*. 2002;325: 254–259.
- Pickering TG. White coat hypertension. In: Izzo JL Jr, Black HR, eds. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*. 3rd ed. Dallas, TX: American Heart Association; 2003:296–298.
- Martínez MA, García-Puig J, Martín JC, Guallar-Castillón P, Aguirre A, Torre A, Armada E, Nevado A, Madero RS. Frequency and determinants of white coat hypertension in mild to moderate hypertension: a primary care-based study. *Am J Hypertens*. 1999;12:251–259.
- Ungar A, Fumagalli S, Marini M, Di Serio C, Tarantini F, Boncinelli L, Baldereschi G, Valoti P, La Cava G, Olianti C, Masotti G, Marchionni N. Isolated ambulatory hypertension is common in outpatients referred to a hypertension centre. *J Hum Hypertens*. 2004;18:897–903.
- Ben-Dov IZ, Ben-Arie L, Mekler J, Bursztyn M. In clinical practice, masked hypertension is as common as isolated clinic hypertension: predominance of younger men. *Am J Hypertens*. 2005;18:589–593.
- Bombelli M, Sega R, Facchetti R, Corrao G, Friz HP, Vertemati AM, Sanvito R, Banfi E, Carugo S, Primiti L, Mancia G. Prevalence and clinical significance of a greater ambulatory versus office blood pressure ("reversed white coat" condition) in a general population. *J Hypertens*. 2005;23:513–520.
- Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, Staessen J, O'Brien E. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 2004;9:307–309.
- Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension*. 2005;45:602–607.
- Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, Mormino P, Porcellati C, Pessina AC. Independent predictors of isolated clinic ("white coat") hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:1015–1020.
- Palatini P. Masked hypertension: how can the condition be detected? *Blood Press Monit*. 2004;9:297–299.
- Segura J, Sobrino J, Sierra C, Ruilope LM, Coca A. En representación de los investigadores del Proyecto CRONOPRES. Proyecto CRONOPRES: un nuevo enfoque para el control de la hipertensión arterial. *Hipertensión*. 2005;22:275–283.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011–1053.

68 *Hypertension* January 2007

18. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans. A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the Am Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45:142-161.
19. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, and Verdecchia P on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005;23:697-701.
20. World Health Organization. WHO MONICA Project. *MONICA Manual*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990.
21. Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. *Hipertensión*. 2005;22:353-362.
22. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primayesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43:10-17.
23. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:508-515.
24. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, Caldarella MP, Neri M, Cucurullo F, Mezzetti A. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:1422-1428.
25. Redon J, Roca-Cusachs A, Mora-Macía J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. Analysis of the control of blood pressure using ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit*. 2002;7:111-116.
26. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernandez JR, Covelo M, Mojon A, Lopez JE. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens*. 2005;23:1913-1922.

ORIGINALES

Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): características clínicas de 31.530 pacientes



Cristina Sierra^a, Alejandro de la Sierra^a, Javier Sobrino^b, Julián Segura^c, José Ramón Banegas^d, Manuel Gorostidi^e y Luis Miguel Ruilope^c, en representación de los Investigadores del Registro Nacional de MAPA. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA)

^aUnidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clinic. Barcelona.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona.

^cUnidad de Hipertensión. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

^dDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma. Madrid.

^eServicio de Nefrología. Hospital San Agustín. Avilés. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) constituye una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes hipertensos. El presente estudio analiza las características clínicas de una serie de 31.530 pacientes sometidos a una MAPA dentro del Registro Nacional.

PACIENTES Y MÉTODO: Un total de 767 investigadores incluyeron en el estudio a pacientes con sospecha o diagnóstico de hipertensión en los que se indicó la práctica de una MAPA de 24 h con un monitor validado. Se registraron las medias de presión durante los periodos diurno, nocturno y de 24 h y se definieron los perfiles circadianos en función del descenso nocturno de presión sistólica: *dipper* extremo (> 20%), *dipper* (10-20%), *no dipper* (< 10%) y *riser* (ascenso nocturno de presión).

RESULTADOS: Los valores de presión arterial de 24 h, diurna y nocturna fueron inferiores a los obtenidos en la consulta. Un 20% de los pacientes presentaba cifras elevadas en la consulta y normales en la MAPA (hipertensión arterial [HTA] de «bata blanca» o pseudoresistencia), y un 9% cifras altas en la MAPA y normales en la consulta (HTA enmascarada). Los perfiles *no dipper* o *riser* estaban presentes en más de la mitad de los pacientes (el 40,2 y el 13,4%, respectivamente) y se asociaban a grupos de mayor riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES: Casi una tercera parte de los pacientes presenta cifras de presión arterial no concordantes entre la medida clínica y la MAPA. Más de la mitad, especialmente los hipertensos de mayor riesgo, presentan un perfil circadiano en el que no se produce un adecuado descenso nocturno de presión.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Monitorización ambulatoria de la presión arterial. Ritmo circadiano. Riesgo cardiovascular.

Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM): clinical characteristics of 31,530 patients

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is a useful diagnostic and therapeutic tool in hypertensive patients. This study reports the clinical characteristics of 31,530 patients included in the Spanish Registry of ABPM.

PATIENTS AND METHOD: A total number of 767 investigators recruited patients with suspected or confirmed hypertension to whom an ABPM was indicated with a validated device and included them in the study. Mean blood pressures from daytime, nighttime, and the whole 24-hour period were all measured. Circadian patterns were defined depending on nocturnal systolic blood pressure fall: extreme dipper (> 20%), dipper (10%-20%), non-dipper (< 10%) and riser (nocturnal blood pressure increase).

RESULTS: 24-hour, daytime, and nighttime blood pressure values were lower than those obtained at the office. Twenty percent of patients exhibited elevated office blood pressure with normal values on ABPM («white coat» hypertensives or false resistant) whereas 9% showed increased values on ABPM, but normal at the office (masked hypertension). The non-dipper or riser circadian patterns were present in more than half of the patients (40.2% and 13.4%, respectively) and were associated with an increased cardiovascular risk.

CONCLUSIONS: Almost one third of hypertensive patients exhibit blood pressure values that are not concordant between office and ABPM. More than a half of patients, especially those at higher risk, present a circadian pattern with an inadequate nocturnal blood pressure fall.

Key words: Arterial hypertension. Ambulatory blood pressure monitoring. Circadian pattern. Cardiovascular risk.

Laboratorios Lácer, S.A. financió los aspectos logísticos del trabajo.

Correspondencia: Dr. A. de la Sierra.

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clinic.

Villarreal, 170. 08036 Barcelona. España.

Correo electrónico: asierra@clinic.ub.es

Recibido el 15-5-2006; aceptado para su publicación el 28-9-2006.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa más frecuente de morbi-mortalidad en los países desarrollados. La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en el mundo y una de las causas principales de la enfermedad cardiovascular. La prevalencia de HTA estimada en España es del 45% en la población de 35-64 años¹ y casi del 68% en la población mayor de 60 años de edad². Está ampliamente demostrado que una reducción adecuada de la presión arterial (PA) con el tratamiento antihipertensivo disminuye significativamente la morbi-mortalidad cardiovascular³. No obstante, los datos obtenidos en España en población hipertensa no seleccionada^{1,2}, en población atendida en centros de atención primaria^{4,5} o en unidades de referencia⁶ muestran que el control de la PA (cifras inferiores a 140/90 mmHg en la consulta) se sitúa entre el 15 y el 40%.

La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) de 24 h es una herramienta útil tanto en el diagnóstico de la HTA como en su seguimiento terapéutico⁷. Las principales ventajas de la MAPA son la existencia de una mayor asociación entre los estimadores de PA obtenidos en los distintos periodos de monitorización (24 h, diurnos y nocturnos) y tanto la morbi-mortalidad cardiovascular como la lesión de órgano diana⁸⁻¹⁰. Además, la MAPA permite evaluar los perfiles circadianos de PA, especialmente el descenso de PA inducido por el descanso nocturno. Igualmente, los distintos perfiles obtenidos tienen implicaciones pronósticas independientemente de la gravedad de la elevación de las cifras de PA^{11,12}.

La asociación Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) ha puesto en marcha el Registro Nacional de MAPA con el fin de dotar de este instrumento a un amplio número de médi-

Med Clin (Barc). 2007;129(1):1-5 1

SIERRA C ET AL. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (MAPA): CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 31.530 PACIENTES

cos en varios ámbitos asistenciales, con el objetivo final de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes hipertensos atendidos en España. El objetivo del presente trabajo es describir las principales características clínicas y los perfiles circadianos de un amplio grupo de pacientes incluidos en dicho registro.

Pacientes y método

Diseño general del estudio

El Registro Nacional de MAPA se basa en la puesta en funcionamiento de más de 800 aparatos de MAPA (Spacelabs Inc., Richmond, WA, EE UU) disponibles para la práctica clínica habitual de un grupo de profesionales de atención primaria y especialistas de unidades hospitalarias de HTA repartidos por toda España. Los detalles de este registro ya se han descrito previamente¹¹. De forma resumida, mediante un sistema informático, dichos monitores conectan a través de internet (www.cardionisc.com) los ficheros generados con un cuaderno de recogida de datos para cada paciente. Tras la correspondiente validación, el conjunto de los datos se integran en un registro único. Todos los investigadores clínicos del Registro Nacional de MAPA participaron en un seminario-taller de 3 h de duración en el que recibieron formación sobre la técnica de monitorización y la utilización de la plataforma tecnológica. Los monitores se programaban indicando los horarios de sueño y vigilia y el número de mediciones por hora en cada período.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión y exclusión en el registro se definen por las indicaciones aceptadas para la realización de una MAPA¹²⁻¹⁴: pacientes con sospecha de fenómeno de bata blanca, pacientes con hipertensión sintomática de elevada variabilidad, pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular elevado y pacientes con HTA resistente al tratamiento. Los pacientes podían presentar varios motivos a la vez para la realización de una MAPA. Se excluyó a aquellos con circunferencia de brazo de más de 42 cm y los pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias que pudieran interferir con el registro de la PA.

Para la inclusión en el estudio se requirió la aceptación voluntaria de los pacientes mediante un consentimiento informado. Al objeto de garantizar el cumplimiento riguroso de la Ley de Servicios de la Sociedad de la Información y de Comercio Electrónico/Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal (LSSI/LOPD), el Registro Nacional de MAPA no dispone de datos identificativos del paciente. El proyecto ha sido aprobado por diferentes comités éticos de investigación clínica de diversas comunidades autónomas de nuestro país.

Evaluación clínica

Para cada paciente se registraron los siguientes datos: edad, sexo, peso y talla, con el consiguiente cálculo del índice de masa corporal (IMC), perímetro de la cintura medido a la altura del ombligo (se definió la obesidad abdominal cuando esta medida superaba los 102 cm en los varones y los 88 cm en las mujeres), historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (definida por muerte súbita o enfermedad cardiovascular en un familiar de primer grado varón antes de los 55 años o mujer antes de los 65 años), años de evolución de la HTA, tabaquismo, historia personal de dislipemia, diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular clínica (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, arteriopatía periférica o ictus), lesión silente de órgano diana (hipertrofia ventricular izquierda, determinada por ecocardiografía o electrocardiografía, microalbuminuria, definida mediante un cociente albúmina/creatinina superior a 30 mg/g en orina matutina o superior a 30 mg/g en 24 h, o diagnóstico de engrosamiento del complejo íntima-media carotídeo, $\geq 0,9$ mm). Se registraron igualmente los detalles del tratamiento antihipertensivo en el momento de la MAPA.

Medida de la presión arterial

La medida clínica de la PA se obtuvo con promedio de 2 tomas de PA sistólica (PAS) y PA diastólica (PAD), con un esfigmomanómetro de mercurio o aparato semiautomático validado tras permanecer el paciente 5 min en reposo.

La MAPA se efectuó preferentemente en un día de actividad normal, con un manguito adecuado para el tamaño del brazo del paciente. Se consideraron registros válidos aquellos en los que el porcentaje de lecturas válidas fuera $\geq 66\%$ del total y no hubiera ninguna hora sin ninguna lectura. Igualmente, para la validez del registro se requirió un mínimo de 14 medidas durante el período de actividad o un mínimo de 7 durante el período de descanso. Se computaron los estimadores medios y de dispersión de la PAS, la PAD y la frecuencia cardíaca durante los períodos de 24 h, diurno o de actividad y nocturno o de descanso, definidos ambos en función del diario referido por el paciente.

Por lo que respecta a los perfiles circadianos de PA, se definieron los siguientes patrones: *dipper* (descenso entre un 10 y un 20% de los valores medios de la PAS durante el período de descanso respecto a los valores medios del período de actividad), *dipper extremo* (reducción de más del 20% de la PAS en el período de descanso con respecto al de actividad), *no dipper* (reducción de menos del 10% de la PAS entre ambos períodos) y *riser* (aumento de la PAS durante el período de descanso respecto al período de actividad).

Análisis estadístico

Las variables registradas se analizaron mediante procedimientos de estadística descriptiva. Así, los datos están expresados como media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y como números absolutos y porcentajes para las variables cualitativas.

Resultados

Desde junio de 2004 hasta marzo de 2006 se registró en toda España un total de 35.000 MAPA enviadas por 767 investigadores repartidos por toda la geografía nacional. De éstas, 2.164 se excluyeron por no cumplir los criterios de validez preestablecidos y 1.306 por corresponder a registros de pacientes duplicados. En este último caso, el registro que se consideró corresponde a la primera MAPA efectuada a cada paciente. El número final de registros pertenecientes a pacientes diferentes sujetos a análisis fue de 31.530. De ellos, el 68% procedía de pacientes de centros de atención primaria y el 32%, de unidades hospitalarias.

TABLA 1

Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población hipertensa evaluada

FCRV	n (%)
Edad de riesgo (V > 55/M > 65)	15.434 (49,0)
Antecedentes familiares de ECV precoz	3.758 (11,9)
Tabaquismo	5.462 (17,3)
Dislipemia	11.796 (37,4)
Obesidad abdominal	13.250 (42,0)
Diabetes mellitus	5.906 (18,7)

ECV: enfermedad cardiovascular; FCRV: factor de riesgo cardiovascular; M: mujeres; V: varones.

rias. Los motivos para la realización de la MAPA, tal como constan en el apartado metodológico, fueron: valorar la eficacia/resistencia del tratamiento (50,9%), presencia de hipertensión sintomática con elevada variabilidad (30,8%), sospecha de hipertensión de «bata blanca» (24,2%) o hipertensión con riesgo cardiovascular elevado (10%).

Características clínicas de los pacientes incluidos

El 52,9% (n = 16.681) de los pacientes incluidos en el estudio eran varones. La edad media (desviación estándar) de la población masculina fue de 57,2 (13,6) años, mientras que en la población femenina la edad media fue ligeramente superior, 61,0 (13,6) años. Más de la mitad de los pacientes (n = 15.884) tenían más de 60 años.

Sólo un 18,3% de los pacientes incluidos en el registro presentaron un valor de IMC < 25, el 36,5% del total de sujetos cumplía criterios de obesidad (IMC > 30) y un 42%, criterios de obesidad abdominal, según la definición del National Cholesterol Education Panel¹⁷ (perímetro de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres). Un 85% de los pacientes estudiados presentaba algún otro factor de riesgo cardiovascular además de la HTA. La prevalencia de los factores de riesgo se refleja en la tabla 1. El 15% tenía lesión de órgano diana; la hipertrofia del ventrículo izquierdo fue la más prevalente, y el 12% de los pacientes ya había presentado una enfermedad clínica asociada, entre las que destacaba la cardiopatía isquémica. Al estratificar a los pacientes según su riesgo cardiovascular, tal como se describe en la tabla de estratificación de la Sociedad Europea de Hipertensión¹⁴, se observó que un 19,8% de la población hipertensa evaluada presentaba un riesgo añadido bajo; un 38%, un riesgo añadido moderado; un 19,4%, un riesgo añadido elevado, y un 17,6%, un riesgo añadido muy elevado (fig. 1).

Del total de pacientes incluidos en el estudio, el 69,4% recibía tratamiento farmacológico. De los pacientes tratados, un 37,9% estaba en régimen de monoterapia, un 32,4% recibía 2 fármacos y el resto (29,1%), 3 o más principios activos. El grupo farmacológico más utilizado (monoterapia + combinado) fueron los diuréticos (51,2%), seguido del grupo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II; 45,1%), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA; 34,4%), antagonistas del calcio (28,1%) y bloqueadores betaadrenérgicos (28,3%). En monoterapia, el grupo farmacológico más utilizado fue el de los ARA-II (30,9%), seguido de los IECA (27,7%) y bloqueadores beta (17,2%).

SIERRA C ET AL. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (MAPA): CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 31.530 PACIENTES

Presión arterial

Los valores medios de la PA tanto clínica como por MAPA de los sujetos incluidos en el estudio se resumen en la tabla 2. Los valores de PA obtenidos por MAPA fueron inferiores a los observados en la clínica para todos los períodos analizados. Sólo un 22% de los pacientes presentó unas cifras de PA clínica normales (< 140/90 mmHg), mientras que el porcentaje con cifras de PA de 24 h normales (< 130/80 mmHg) fue del 33%. Un 20% de los pacientes presentaba cifras normales de PA de 24 h, manteniendo cifras elevadas en la clínica (HTA de «bata blanca»). Por el contrario, un 9% de los pacientes presentaba cifras normales en la consulta pero cifras elevadas en la PA de 24 h (HTA enmascarada). Utilizando el estimador de PA diurna o de actividad, el porcentaje total de pacientes con cifras consideradas normales (inferiores a 135/85 mmHg) fue del 48%. Por su parte, los porcentajes de HTA de «bata blanca» y HTA enmascarada se situaban en el 32 y el 6%, respectivamente.

Por lo que respecta al perfil circadiano, la figura 2 muestra el porcentaje de pacientes distribuidos en cada uno de los patrones definidos. Un 40,2% presentaba un descenso nocturno inferior al 10% (perfil no *dipper*), un 39,9% presentaba un descenso nocturno entre el 10 y el 20% (perfil *dipper*); un 13,4%, un incremento nocturno de la PA (perfil *riser*), y un 6,6%, un descenso nocturno superior al 20% (perfil *dipper* extremo). Se observó una asociación entre el perfil circadiano y el riesgo cardiovascular absoluto, de forma que, mientras el porcentaje de pacientes con perfil *dipper* se reducía conforme se incrementaba el riesgo, el porcentaje de pacientes con perfil no *dipper* aumentaba conforme se incrementaba el riesgo cardiovascular (fig. 3).

Discusión

El presente estudio describe las principales características de un amplio grupo de pacientes hipertensos que han sido sometidos a una MAPA por alguno de los motivos que se especifican en la guía clínica de la SEH-LELHA^{15,16}. Las principales conclusiones obtenidas indican que hay un control de presión sensiblemente superior cuando se examina la MAPA en comparación con el obtenido en la medida clínica, si bien en ambos casos el control dista mucho de ser el deseable. Igualmente, llama la atención la presencia, en una mayoría de los pacientes, de un perfil circadiano en el que no se observa una reducción adecuada de la PA durante el período nocturno o de descanso. Este perfil circadiano se asocia con grupos de riesgo cardiovascular más elevado.

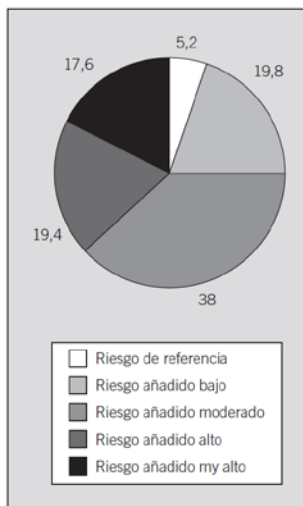


Fig. 1. Distribución de los pacientes incluidos en función del riesgo cardiovascular según la tabla de estratificación del riesgo de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología¹⁴. Valores expresados en porcentajes.

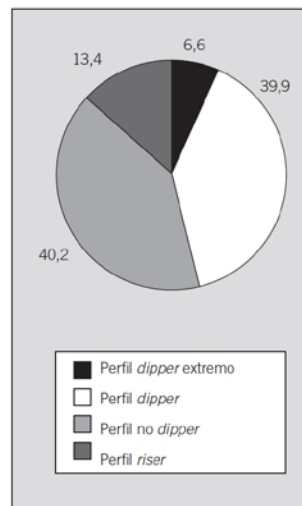


Fig. 2. Distribución de los pacientes estudiados en función del perfil circadiano de la presión arterial. Valores expresados en porcentajes.

La MAPA constituye una herramienta útil en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes hipertensos, y permite una mejor evaluación de las cifras de presión, al eliminar el componente de alerta que supone la medida en la clínica y definir los patrones circadianos de PA. Está claramente establecido que la medida de presión obtenida en el registro se relaciona mejor con la lesión de órgano diana y con la morbimortalidad cardiovascular^{8-10,18}. El presente trabajo recoge datos clínicos y de monitorización ambulatoria en una muestra amplia de la población hipertensa española. La presente muestra, com-

TABLA 2

Valores medios de la presión arterial en clínica y por monitorización ambulatoria de 24 h en la población hipertensa evaluada

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Clínica	149,6 (19,3)	87,8 (11,7)
MAPA		
Período de 24 h	130,7 (14,7)	77,1 (10,3)
Período actividad	133,8 (15,0)	80,0 (10,8)
Período descanso	121,8 (16,7)	69,0 (10,4)

Los valores se presentan como media (desviación estándar). MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

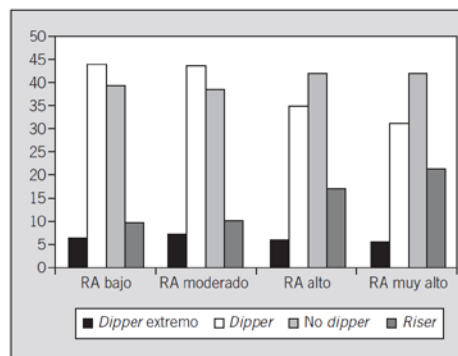


Fig. 3. Asociación entre el perfil circadiano de la presión arterial y el riesgo cardiovascular según la tabla de estratificación de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología¹⁴. RA: riesgo añadido.

Med Clin (Barc). 2007;129(1):1-5 3

SIERRA C ET AL. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (MAPA): CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 31.530 PACIENTES

puesta por varones y mujeres con una edad media de alrededor de los 60 años, mayoritariamente con sobrepeso y con otros factores de riesgo vascular añadido, tiene unas características similares a las de otros estudios realizados en pacientes hipertensos^{4,19} o en sujetos de riesgo vascular en España^{20,21}.

Hemos observado que las cifras de PA obtenidas durante los distintos períodos de monitorización (diurno, nocturno y las 24 h completas) son sensiblemente inferiores a las obtenidas en la clínica. Las discrepancias entre las cifras de PA obtenidas en la clínica y en la MAPA han adquirido un considerable interés en estos últimos años. La existencia de cifras elevadas en la consulta con cifras normales en la MAPA se conoce como HTA de «bata blanca» o HTA clínica aislada en pacientes no tratados y en los que la indicación de la MAPA es diagnóstica o como falsa resistencia en los pacientes que se encuentran en tratamiento antihipertensivo. En nuestro estudio esta situación se hallaba en el 20% de los pacientes, que mostraban cifras elevadas en la clínica y normales en el registro ambulatorio. Aunque no hay unanimidad de criterio, la mayoría de los estudios coinciden en afirmar que esta condición no requiere tratamiento farmacológico en los pacientes no tratados, ni intensificarlo en aquellos que ya reciben tratamiento, dado que el pronóstico es, en general, similar al de los individuos normotensos o con cifras ambulatorias controladas^{22,23}.

En un 9% de los pacientes hemos detectado el fenómeno contrario, es decir, PA normales en la consulta, con cifras ambulatorias elevadas. Este fenómeno, conocido como HTA enmascarada, ha ido adquiriendo un interés reciente y refuerza la utilidad de la MAPA en el seguimiento del paciente hipertenso. Todos los estudios coinciden en afirmar que el pronóstico de la HTA enmascarada es similar al de la HTA mantenida (cifras elevadas tanto en clínica como en el registro ambulatorio)²²⁻²⁴. Además, en sujetos no tratados, con cifras normales en la consulta pero elevadas en el registro ambulatorio, la probabilidad de desarrollar HTA sostenida en el futuro se encuentra claramente incrementada²⁵.

El análisis del perfil circadiano de la PA de los pacientes incluidos muestra que más de la mitad (53%) de la población hipertensa evaluada no tiene un adecuado descenso de la PA durante la noche (40%), o incluso aumenta sus cifras de PA durante ese período (13%). La importancia de este dato radica en que durante los últimos años se ha podido demostrar que el valor de la PA nocturna es el estimador más potente de relación con la morbimortalidad cardiovascular y que este descenso inadecuado de la PA du-

rante la noche se asocia igualmente a una mayor morbimortalidad cardiovascular, tanto en sujetos hipertensos^{10,26,27} como en población general^{11,12}. Esta asociación es especialmente robusta con la posibilidad de presentar un accidente cerebrovascular isquémico^{12,27}. No obstante, recientemente se ha descrito una asociación del patrón circadiano en el que se produce un descenso nocturno excesivo (*dipper* extremo) con la posibilidad de ictus hemorrágicos¹².

La evaluación adecuada del perfil circadiano depende en muchos casos de la definición de los períodos horarios del día en la noche²⁸. Mientras que en muchos trabajos las definiciones se basan en períodos horarios fijos, parece más lógico la adecuación de dichos períodos al diario del paciente en el que figure la hora de acostarse y la de levantarse, tal como se ha realizado en el presente estudio.

La distribución de los perfiles circadianos que hemos encontrado en el presente trabajo es similar a la de otros estudios en pacientes hipertensos, especialmente cuando se incluye mayoritariamente a pacientes con tratamiento antihipertensivo^{27,29}. En este sentido, la prevalencia del perfil no *dipper* en el presente estudio fue mayor en los pacientes que seguían tratamiento antihipertensivo, frente a aquellos no tratados (datos no mostrados). Aunque este hecho puede estar influido por varios otros aspectos, como una mayor gravedad de la HTA o un perfil de riesgo cardiovascular más elevado, plantea algunas dudas sobre la cobertura terapéutica de los pacientes, que reciben de forma mayoritaria el tratamiento en una dosis matutina. En este sentido, se ha descrito que la modificación en la hora de la administración del fármaco puede tener resultados favorables en cuanto al perfil circadiano del paciente³⁰.

El presente Registro Nacional de MAPA constituye probablemente la mayor base de datos mundial que contiene datos de monitorización. Aunque esta recogida masiva tiene claramente limitaciones derivadas de la heterogeneidad en los motivos de realización y de la falta de datos sobre la reproducibilidad de una sola MAPA, se trata de una plataforma útil para mejorar la actuación sobre la población hipertensa en España.

En conclusión, la práctica de un registro de MAPA a una amplia muestra de pacientes hipertensos representativa de dicha población muestra unas cifras medias sensiblemente más bajas que las obtenidas en la clínica, con porcentajes de control igualmente superiores. Más de la mitad de los pacientes presentan un descenso nocturno de la PA inferior al 10%, que se asocia con la pertenencia a grupos de mayor riesgo cardiovascular y que puede tener consecuencias negativas desde el punto de vista pronóstico.

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de los investigadores del Registro Nacional de MAPA, a los que agradecemos su interés y dedicación y cuyos nombres figuran en la página www.cardiorisc.com.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, De la Cruz JJ, Guallar-Castillón P, Del Rey J. Blood pressure in Spain: Distribution, awareness, control and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998;32:998-1002.
- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, De la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002; 20:2157-64.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-38.
- Listerri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Lou S, División JA, Santos JA, et al. en representación del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (Grupo HTA/SEMERGEN) y de los investigadores del Estudio PRESCAP 2002. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:165-71.
- Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en atención primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión*. 2005;22:5-14.
- Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension*. 2004;43:1338-44.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans. A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45:142-61.
- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension*. 1998;32:255-9.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-15.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24:793-801.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002; 20:2183-9.
- Metkari H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline. The Ohasama Study. *Hypertension*. 2006;47:149-54.
- Segura J, Sobrinho J, Sierra C, Ruilope LM, Coca A: en representación de los investigadores del Proyecto CRONOPRES. Proyecto CRONOPRES. Un nuevo enfoque para el control de la hipertensión arterial. *Hipertensión*. 2005;22:275-83.
- Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.

SIERRA C ET AL. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (MAPA): CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 31.530 PACIENTES

15. Marín R, De la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M; en representación de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:24-34.
16. SEH-LELHA. Guía Española sobre hipertensión arterial 2005. *Hipertensión*. 2005;22 Supl 2:1-84.
17. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
18. Segà R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population. Follow-up results from the Presioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111:1777-83.
19. De la Sierra A, Romero R, Bonet J, Pérez M, López JS, Ravella R, et al. Prevalencia y características del síndrome metabólico en la población hipertensa española. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:406-9.
20. Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR, et al; en nombre del grupo PREVENCAT. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:406-10.
21. De la Peña A, Suárez C, Cuende I, Muñoz M, Garré J, Camafort M, et al y Grupo de estudio CÍFARC (Grupo Riesgo Vascular SEMI). Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:44-9.
22. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:508-15.
23. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:1422-8.
24. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation*. 2003;107:1297-302.
25. Palatini P, Winnicki M, Santonastaso M, Mos L, Longo D, Zaetta V, et al. Prevalence and clinical significance of isolated ambulatory hypertension in young subjects screened for stage I hypertension. *Hypertension*. 2004;44:170-4.
26. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, De Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282:539-46.
27. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38:852-7.
28. Redón J, Vicente A, Álvarez V, Cremades B, Torró I, Tacons J, et al. Variabilidad circadiana de la presión arterial: aspectos metodológicos para su estimación. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:285-9.
29. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Mojón A, López JE. Relationship between physical activity and blood pressure in dipper and non-dipper hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002;20:1097-104.
30. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Mojón A, Fontao MJ, et al. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2005;46:1053-9.

2406 Original article

Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry

Raquel Hernández-del Rey^a, Montserrat Martín-Baranera^b, Javier Sobrino^c, Manuel Gorostidi^d, Ernest Vinyoles^e, Cristina Sierra^f, Julian Segura^g, Antonio Coca^f and Luis Miguel Ruilope^g, for the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators

Objectives To assess the reproducibility of the circadian blood pressure (BP) pattern over a 48-h period by comparing the first 24 h of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) with the following 24 h and with the mean over 48 h.

Patients and methods Patients undergoing 48-h ABPM within the National ABPM Registry of the Spanish Society of Hypertension, based on 800 Spacelabs 90207 monitors distributed throughout Spain in hypertension units and primary healthcare centres, were included. Between June 2004 and September 2005, 611 valid 48-h ABPM recordings were obtained, 235 corresponded to patients without antihypertensive treatment.

Results The percentages of patients classified as non-dipper for the first 24 h, the second 24 h and the 48-h average were 47, 50 and 48%, respectively. When the first and second 24-h periods were compared, 147 (24%) subjects switched from dipper (D) to non-dipper (ND) or vice-versa. When the first 24-h period was compared to the 48-h average, 66 (11%) subjects switched patterns. The proportions were similar separately for systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) and between treated and untreated patients. In subjects with poor ABPM reproducibility, night-to-day ratios were of an intermediate value between those of subjects always classified as D or ND.

Conclusion Categorization of D or ND based on a single 24-h ABPM is moderately reproducible, since one out of every five patients change profile over the following 24 h. Nevertheless, the use of 48-h ABPM in clinical practice should be assessed according to cost-effectiveness criteria. Night-to-day ratios may be helpful in identifying patients with a stable profile. *J Hypertens* 25:2406–2412 © 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Journal of Hypertension 2007, 25:2406–2412

Keywords: ambulatory blood pressure monitoring, dipper, non-dipper, reproducibility

^aHypertension and Vascular Risk Unit, Department of Internal Medicine, Hospital General de L'Hospitalet, University of Barcelona, ^bUnit of Epidemiology, Hospital General de L'Hospitalet, Autonomous University of Barcelona, ^cHypertension Unit, Hospital Espirit Sant, Santa Coloma de Gramanet, University of Barcelona, ^dNephrology Section, Hospital San Agustín, Aviles, Asturias, ^eHealthcare Center La Mina, Barcelona, ^fHypertension Unit, Institute of Internal Medicine and Dermatology, Hospital Clinic (IDIBAPS), University of Barcelona and ^gHypertension Unit, Hospital Doce de Octubre, Madrid, Spain

Correspondence to Raquel Hernández-del Rey, Department of Internal Medicine, Hypertension and Vascular Risk Unit, Hospital General de L'Hospitalet, Consorci Sanitari Integral, Avda Jose Molins 29-41 08906 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain
Tel: +34 934407500; fax: +34 933334543;
e-mail: raquel.hernandez@sanitatintegral.org

Received 18 December 2006 Revised 9 July 2007
Accepted 12 July 2007

See editorial commentary on page 2377

Introduction

Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) provides information on blood pressure (BP) during the activities of daily life and sleep, allowing the circadian BP profile to be defined [1,2]. Cross-sectional studies have shown that subjects with a non-dipper (ND) profile who do not display nocturnal BP reductions, have more severe target organ damage than dipper (D) subjects, whose nocturnal BP is at least 10% lower than daytime levels. It has been reported that ND have higher levels of urinary albumin excretion [3,4], a greater progression of renal failure [5,6], a higher prevalence of left ventricular hypertrophy [7] and a greater likelihood of heart failure [8]. The ND profile has also been associated with angiographic coronary artery stenosis in men [9], an increased prevalence of

silent cerebrovascular disease [10,11] and a higher rate of ischaemic and haemorrhagic stroke [12]. Prospective studies have indicated that ND have more cardiovascular events than D [13–15], with respect to both hypertensive and normotensive subjects [14]. Therefore, the 24-h BP profile may be useful in assessing cardiovascular risk [16].

The classification of patients as D or ND on the basis of a single 24-h monitoring period should, however, be approached with caution, since one of the main drawbacks of the circadian BP profile is its limited reproducibility [7,17–19]. Although absolute values for 24-h, daytime and night-time BP are reasonably reproducible over a short period under the same conditions, the

0263-6352 © 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

circadian BP profile changes between 20 and 45% in subjects in a second ABPM performed a few weeks or months later [7,17,19,20]. The reliability of the circadian BP profile classification is important due to its prognostic implications. In addition, it has been reported that the association between the ND profile and left ventricular hypertrophy or microalbuminuria is stronger in patients with a reproducible ND profile than in those with a variable profile [7,21].

Given the limited reproducibility of a single 24-h ABPM, the question is whether more prolonged BP recordings could improve the reliability of the circadian BP pattern classification. The main aim of this study was to analyse the reproducibility of the circadian BP profile in 48-h recordings, based on data from the National ABPM Registry of the Spanish Society for Hypertension. The first 24 h of recording were compared with the following 24 h and with the mean for the 48-h period. As a secondary objective, differences in the night/day ratio between subjects whose circadian BP profile changed from the first to the second 24-h period and those who did not were compared.

Methods

Patients

Patients from the National ABPM Registry of the Spanish Society of Hypertension were included. Between June 2004 and September 2005, a total of 20 000 valid ABPM recordings according to the project criteria were performed [22]. This study analysed 611 recordings from patients with 48-h ABPM. Inclusion and exclusion criteria for the registry were defined by the accepted indications for ABPM [23,24]: patients with suspected white-coat hypertension, patients with variable symptomatic hypertension over a 24-h period, hypertensive patients at high cardiovascular risk, and patients with treatment-resistant hypertension were included. Patients could present concomitant indications for ABPM. Subjects with an arm circumference of more than 42 cm, atrial fibrillation or other arrhythmias that could interfere with BP recording were excluded.

National Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry of the Spanish Society of Hypertension

The National ABPM Registry of the Spanish Society of Hypertension is a healthcare, teaching and research project based on the introduction throughout Spain of 800 ABPM devices (Spacelabs Medical, model 90207; Space-Labs Inc., Redmond, Washington, USA) for use in daily clinical practice by primary care professionals and specialists in hypertension. The monitors are connected by Internet (www.cardiorisc.com) and linked to the case report form, in which a minimum number of mandatory variables are collected for each patient. Full details of the registry are described elsewhere [22,25]. Following validation, the data set is integrated in a single registry.

All clinical investigators participated in a 3-h seminar/workshop, which provided training in the monitoring technique, the indications for ABPM, and the use of the technology platform.

The general information recorded in the case report form included: reason for ABPM, sociodemographic data, vascular risk factors and use of antihypertensive medication during the previous 2 weeks and during ABPM (type of drug, total daily dose and treatment regimen). Clinical measurements of BP and heart rate were the mean of two recordings obtained with a mercury sphygmomanometer or a validated semi-automatic device, according to the 2003 guidelines of the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology [23].

Signed informed consent was obtained for all patients included in the registry, which contains no identifiable patient information, in compliance with Spanish law. The project was approved by the corresponding clinical research ethics committees and health authorities.

Ambulatory blood pressure monitoring

ABPM was preferentially performed on a normal day and the cuff used was appropriate to the size of the arm. The length of ABPM, type of cuff (normal or obese), and time of sleep and waking for each 24-h monitoring period were recorded. The interval between clinic BP measurement and ABPM was no more than 4 weeks.

Recordings were considered valid according to the project criteria when the percentage of valid readings was at least 80% of the total and there was no hour for which no readings were available. At least 14 measurements were required during the period of activity and/or a minimum of 7 during the rest period.

The 611 recordings analysed in this study corresponded to patients who met the general quality criteria and had daytime working hours and a night-time rest period of at least between 0100 and 0500 h. The D profile was defined as a reduction in systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) of at least 10% during the night compared with the period of activity [1]. All other subjects were classified as ND. Day and night periods were defined on the basis of the patient diary. The night/day ratio of SBP and DBP was calculated for four groups: subjects who maintained the same circadian BP profile in both 24-h periods (D-D and ND-ND) and those whose profile changed between the two periods (D-ND and ND-D).

Statistical analysis

After an initial descriptive analysis, patients with and without antihypertensive treatment were compared according to the demographic, clinical and biochemical variables recorded. Quantitative variables were tested for

2408 Journal of Hypertension 2007, Vol 25 No 12

Table 1 Demographic characteristics and cardiovascular risk factors in treated and untreated patients

Variable	All (n=611)	Treated (n=376)	Untreated (n=235)	P value*
Age (years)	58 (13)	61 (12)	54 (13)	<0.001
Sex, male ^a	341 (56)	203 (54)	138 (59)	0.252
Waist circumference (men > 102 cm, women > 88 cm)	99 (16)	87 (23)	12 (5)	<0.001
BMI (kg/m ²)	29 (5)	30 (5)	28 (4)	<0.001
Diabetes	110 (18)	93 (25)	17 (7)	<0.001
Smoking	95 (16)	49 (13)	46 (20)	0.029
Dyslipidaemia ^b	235 (38)	160 (43)	75 (32)	0.007
Cardiovascular disease	60 (10)	54 (14)	6 (3)	<0.001

Values are mean (standard deviation). BMI, body mass index. ^an (%). ^bDefinition of dyslipidaemia was that of the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines 2003 [23]. *Statistical comparisons between treated and untreated patients.

normality and were compared between groups using the Student's *t*-test or the Mann-Whitney test. Differences in qualitative variables between different groups of subjects were analysed with the chi-squared test or Fisher's exact test. McNemar's test was applied for the pairwise comparison of the proportion of non-dippers between the different monitoring periods.

Comparisons of 24-h day and night BP measurements between the first and second 24-h periods were made with the Student's *t*-test for paired data or the Wilcoxon test.

The differences between the means of the night/day ratios between the four groups of patients, defined on the basis of change or stability of the circadian profile between the two 24-h periods, were assessed by analysis of variance; the Bonferroni adjustment was applied to post-hoc group comparisons. A Bland and Altman graphical technique was applied, by plotting the difference of night/day ratios between the first 24-h and the second 24-h periods for each subject against their mean, both for SBP and DBP ratios. Those differences of night/day ratios between the two monitoring periods were used to estimate a coefficient of repeatability for the whole sample, and then separately for treated and untreated patients [26].

The cut-off for statistical significance was *P* = 0.05. Data were analysed using the SPSS statistical package, version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results

A total of 611 subjects were included, of which 235 (38.5%) were not receiving drug treatment (64 of these untreated patients were normotensive at the initial visit). The mean age was 58 ± 13 years, 341 (56%) were men, and the mean baseline BP was 149 ± 19/87 ± 11 mmHg; the mean BP was 150 ± 20/86 ± 12 mmHg for patients receiving antihypertensive treatment and 146 ± 16/89 ± 10 mmHg for untreated patients. SBP was significantly higher in patients receiving treatment (*P* = 0.006), while DBP was higher in untreated patients (*P* = 0.012). The mean heart rate in treated and untreated patients was 74 ± 12 and 74 ± 11 bpm, respectively (*P* = 0.767). Patients not receiving antihypertensive treatment were younger, less obese and had fewer cardiovascular risk factors than

those receiving treatment, except for the rate of smoking (Table 1). Among treated patients (*n* = 376), 35% were on monotherapy, 28% were receiving two drugs and 37% three or more antihypertensive drugs. Antihypertensive medication was administered in the morning in 78% of treated patients, at bedtime in 11%, both in the morning and night in 10%, and only two patients had their medication distributed in three doses per day.

Ambulatory BP values over 48 h and during the first and second day are shown in Table 2. The difference in BP between the two periods of activity was 1.55 mmHg [95% confidence interval (CI), 1.04–2.06; *P* < 0.0005] for SBP and 0.98 mmHg (95% CI, 0.64–1.31; *P* < 0.0005) for DBP. No significant differences in the values of SBP were observed between the two nocturnal periods, while a difference of 0.50 mmHg (95% CI, 0.09–0.90; *P* = 0.017) was observed for DBP.

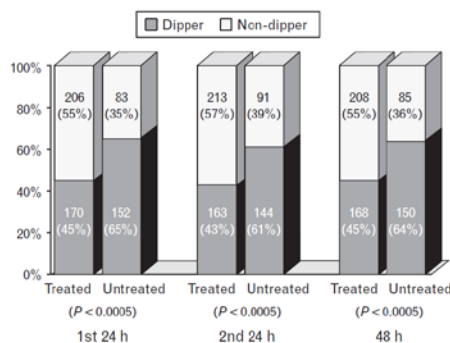
An ND pattern was observed in 47% of patients in the first 24 h, 50% in the second 24 h (*P* = 0.248) and 48% for the mean of 48 h (*P* = 0.712 when compared with the first 24-h period). The ND profile was more common in treated than untreated patients, both for the whole 48-h period (55 versus 36%, *P* < 0.0005) and separately for the first 24-h and second 24-h periods (Fig. 1).

Table 2 Ambulatory blood pressure: average blood pressure over 48 h and differences between the first and second 24-h monitoring periods

	Mean	Standard deviation	P value*
SBP			
48-h day	133	14	
48-h night	120	15	
DBP			
48-h day	81	10	
48-h night	69	10	
SBP			
1st 24-h day	134.1	14	<0.0005
2nd 24-h day	132.5	14	
SBP			
1st 24-h night	120.3	16	0.081
2nd 24-h night	119.9	15	
DBP			
1st 24-h day	81.1	11	<0.0005
2nd 24-h day	80.1	11	
DBP			
1st 24-h night	69.0	10	0.017
2nd 24-h night	68.5	10	

DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure. * Comparing the first 24 h of BP monitoring with the following 24 h.

Fig. 1



Differences in the circadian blood pressure pattern between treated and untreated patients.

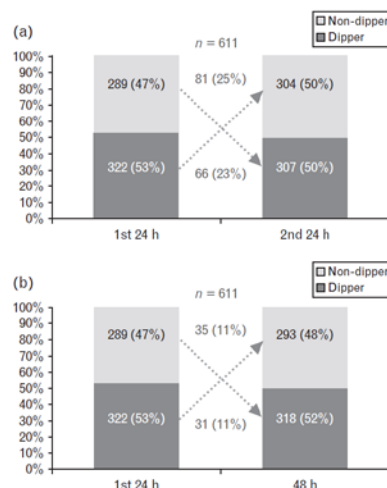
Office BP control (office BP less than 140/90 mmHg) was achieved in 156 (25.5%) subjects. The proportion of ND pattern in the whole 48-h period was 50.6% in patients with BP control and 47.0% in those without BP control ($P = 0.436$). Neither was there any statistically significant difference in the proportion of ND between patients with and without BP control when treated and untreated subjects were analysed separately (treated patients: 57.6 versus 54.6%, $P = 0.611$; untreated patients: 40.6 versus 34.5%; $P = 0.385$).

When the reproducibility of the circadian BP profile was analysed, comparison of the first and second 24-h periods revealed that 66 individuals classified as D in the first 24 h were classified as ND for the second 24 h, while 81 individuals changed from a classification of ND in the first period to D in the second period. In total, the circadian BP profile changed in 147 (24%) patients between the two periods (Fig. 2a). The same analysis was performed separately according to treatment status. Circadian BP profile changed from one period to the other in 52 out of 235 patients (22%) not receiving drug treatment, and in 95 out of 376 treated patients (25%) ($P = 0.377$) [Table 3(i)].

When the first 24-h period was compared with the mean for the 48-h period, 31 individuals classified as D for the first 24 h were classified as ND for the mean of 48 h, while 35 individuals classified as ND were classified as D for the mean of 48 h. In total, the circadian BP profile changed in 66 (11%) subjects (Fig. 2b). Neither was there any statistical difference in the proportion of changes according to the treatment status [$P = 0.869$, Table 3(ii)].

Table 4 shows the night/day ratios of SBP and DBP for the mean of 48 h and each of the two 24-h periods for the

Fig. 2



Changes in circadian blood pressure pattern. (a) Between the first and second 24 h. 147 (24%) subjects shifted from dipper (D) to non-dipper (ND) or vice-versa ($P = 0.248$). (b) Between the first 24 h and the mean of 48 h. 66 (11%) subjects shifted from D to ND or vice-versa ($P = 0.712$).

four groups of patients. Night/day BP ratios for subjects whose circadian profile changed differed significantly from those of subjects with a stable profile. The night/day ratio increased progressively in the following order:

Table 3 Changes in circadian blood pressure pattern in treated and untreated patients between the first and second 24 h and between the first 24 h and the mean of 48 h

Treatment status	First 24-h monitoring	Dipper	Non-dipper
(i) Between the first and second 24 h ^a			
Treated ^b ($n = 376$)	Dipper	119	51
	Non-dipper	44	162
McNemar's test, $P = 0.538$			
Untreated ^b ($n = 235$)	Dipper	122	30
	Non-dipper	22	61
McNemar's test, $P = 0.332$			
(ii) Between the first 24 h and the mean of 48 h ^c			
Treated ^d ($n = 376$)	Dipper	149	21
	Non-dipper	19	187
McNemar's test, $P = 0.875$			
Untreated ^d ($n = 235$)	Dipper	138	14
	Non-dipper	12	71
McNemar's test, $P = 0.845$			

^a 25% of treated patients (95 subjects = 51 + 44) changed their circadian pattern between first and second 24-h monitoring. ^b 22% of untreated patients (52 subjects = 30 + 22) changed their circadian pattern between first and second 24-h monitoring. ^c Comparison of the % of changes between treated and untreated patients: $P = 0.377$. ^d 11% of treated patients (40 subjects = 21 + 19) changed their circadian pattern between the first 24-h monitoring and the whole 48-h period. ^e 11% of untreated patients (26 subjects = 14 + 12) changed their circadian pattern between the first 24-h monitoring and the whole 48-h period. ^f Comparison of the % of changes between treated and untreated patients: $P = 0.869$.

2410 Journal of Hypertension 2007, Vol 25 No 12

Table 4 Night-to-day ratio according to the reproducibility of the circadian blood pressure pattern

All patients (n = 611)	Night-to-day ratio			
	D-D (n = 241)	D-ND (n = 81)	ND-D (n = 66)	ND-ND (n = 223)
SBP 48 h	0.84 ± 0.04	0.90 ± 0.03*	0.90 ± 0.02*	0.98 ± 0.06
DBP 48 h	0.79 ± 0.05	0.85 ± 0.03*	0.86 ± 0.03*	0.93 ± 0.07
SBP 1st 24 h	0.83 ± 0.04	0.86 ± 0.03**	0.94 ± 0.03*	0.98 ± 0.06
SBP 2nd 24 h	0.84 ± 0.05	0.94 ± 0.05*	0.87 ± 0.03*	0.98 ± 0.07
DBP 1st 24 h	0.79 ± 0.06	0.81 ± 0.04*	0.90 ± 0.05**	0.93 ± 0.07
DBP 2nd 24 h	0.79 ± 0.06	0.89 ± 0.05*	0.82 ± 0.04*	0.94 ± 0.07

D, dipper; ND, non-dipper. ANOVA among the four groups of patients for all the night-to-day ratios considered: $P < 0.0005$. Post-hoc comparisons: * $P < 0.0005$, in the post-hoc comparison both with D-D and with ND-ND groups. ** $P = 0.002$ in the post-hoc comparison with D-D and $P < 0.0005$ in the comparison with ND-ND. * $P = 0.001$ in the post-hoc comparison with D-D and $P < 0.0005$ in the comparison with ND-ND. ** $P < 0.0005$ in the post-hoc comparison with D-D and $P = 0.002$ in the comparison with ND-ND.

D-D, D-ND, ND-D, ND-ND. Thus, individuals whose circadian profile changed had night/day ratios located between those who were D or ND in both 24-h monitoring periods. A similar pattern was observed when untreated subjects were analysed (data not shown). When graphically analysing the variability of SBP night/day ratios between the first and second 24-h monitoring periods, no systematic variation in the differences between periods was observed over the range of the ratio values, neither globally nor separately for treated and untreated patients (Fig. 3); a similar plot was obtained for DBP ratios.

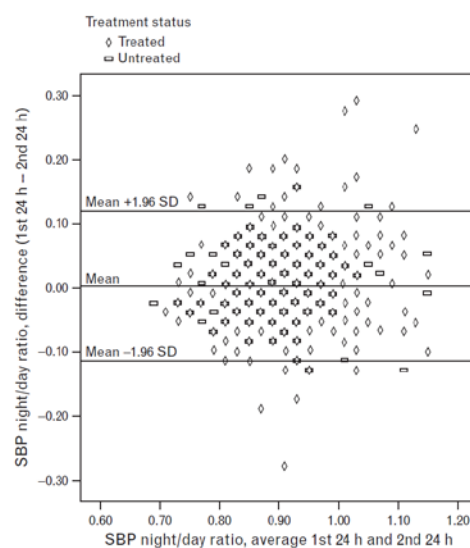
Discussion

The present clinical study compared the reproducibility of the circadian BP profile between two consecutive 24-h ABPM periods and with the mean for 48 h and found that the circadian profile changed in 24% of individuals between the two 24-h periods. This percentage was reduced to 11% when the first 24-h period was compared with a longer monitoring period, the mean of 48 h. These changes in circadian BP profile occurred independently of whether patients were receiving antihypertensive treatment or whether the circadian profile was classified as D or ND (Figs 2 and 3, Table 3).

The degree of reproducibility of the D or ND profile was independent of treatment, confirming the results of the SAMPLE study involving repeated monitoring periods over 1 year in hypertensive patients before and after treatment with lisinopril [17]. Mochizuki *et al.* [18] also reported limited reproducibility of the circadian BP profile recorded over a 48-h period: in 253 untreated hypertensive patients with no cardiovascular complications, the profile changed in 29% of them between the first and second day. Some studies have found that the circadian BP profile is more reproducible in groups of patients with a higher prevalence of non-dipping pattern, as is the case of diabetic subjects [27] or patients with kidney failure [28]. Although we observed no differences in reproducibility according to the circadian profile, only 18% of patients were diabetic and only 2% had renal failure.

The proximity of the two monitoring periods removed the possibility of changes observed as a cause of environmental conditions, such as changes in temperature, body weight or treatment, factors that were not controlled in other studies and can influence BP changes. Unlike our study, where short-term reproducibility is analysed in consecutive 24-h periods, most studies assessing the reproducibility of ABPM compared monitoring periods separated by weeks or months, sometimes with intervening treatment, although the changes observed in the circadian BP profile are similar to our results [7,17,19,21].

Fig. 3



Systolic blood pressure (SBP) night/day ratio: difference versus average of values measured in the first and the second 24-h periods by treatment status. Coefficients of repeatability for SBP night/day ratio: 0.12/0.13/0.10; for all patients/treated patients/untreated patients, respectively. Coefficients of repeatability for diastolic blood pressure (DBP) night/day ratio: 0.14/0.15/0.13 for all patients/treated patients/untreated patients, respectively.

The differences in mean SBP between the monitoring periods varied between 1 and 2 mmHg for the active period, with lower values at night and for DBP in both periods. These differences during the daytime fall in the middle of the range reported by other authors [20,29] and, in our opinion, are clinically irrelevant for a given subject. Consequently, the use of repeated ABPM or ABPM for periods longer than 24 h should probably be limited in the clinical practice setting to those situations where decisions are made based on BP circadian profile. Some reports [20,29] have suggested that differences in BP between consecutive days could be due to increased BP during the first hours of monitoring ('the ABPM effect') on the first time that BP is monitored [30].

Although BP is a continuous variable, the reproducibility of the circadian BP profile has mainly been assessed qualitatively as D/ND. Prospective studies where BP has been analysed as a continuous variable have shown a continuous inverse relationship between increased cardiovascular morbidity and mortality and a lower nocturnal decline in BP [14,15]. It is probable that if BP were assessed quantitatively as the night/day ratio, the reproducibility would improve and this might allow better identification of individuals with low reproducibility of the circadian BP profile. Given the limitations of classifying patients as D or ND, we decided to analyse the circadian BP profile as a continuous variable in terms of the night/day ratio, in an attempt to better identify the group of subjects with poor reproducibility. We found that the night/day BP ratio of subjects whose circadian profile changed was significantly different to the ratio of those with a stable profile, both for SBP and DBP (Table 4). Subjects with low reproducibility of ABPM recordings had a night/day BP ratio in both 24-h periods that lay between patients who remained either D or ND. Furthermore, the ratio in individuals with poor reproducibility was closer to the cut-off of 0.9 that defines the circadian BP profile. The variability around the cut-off of the night/day SBP ratio (not the DBP ratio) is mainly responsible for the change in the circadian profile between the first and the second 24-h period.

Assessment of the circadian BP profile in terms of the night/day BP ratio (especially for SBP) can help to identify individuals whose profile is more reproducible. Antihypertensive treatment does not affect the reproducibility of the circadian BP profile analysed according to the night/day ratio (Fig. 3). BP variability, one of the factors that may explain the poor reproducibility of ABPM, is partly dependent upon physical activity, a variable that may differ according to the day of measurement; however, studies of simultaneous activity monitoring do not appear to have found that changes in physical activity explain the changes observed in the circadian BP profile between monitoring periods [31,32]. Sleep quality is another factor that could influence the classification as

D or ND, but not all authors agree that this variable influences changes in the circadian BP profile [32]. Finally, the phenomenon of regression to the mean with repeated BP should be taken into account [33].

Many of the factors involved in changes in the circadian BP profile remain to be elucidated and the mechanisms associated with a lack of reduction in the nocturnal BP have not been fully identified; however, it is known that the vascular system of these patients is exposed to a greater haemodynamic load over a 24-h period, leading to increased cardiovascular morbidity and mortality.

The limitations of the study include the clinical setting, which means there were various reasons for performing ABPM. In addition, the physical activity of the subjects and the duration of the daytime and night-time periods were only assessed using the patient diary; however, some studies have shown a good correlation between the hours of rest indicated in the patient's diary and those obtained from actigraph recordings [34], while others have found that differences in BP between consecutive monitoring periods are not accompanied by changes in heart rate or physical activity measured by actigraph [30,31]. Sleep quality was also not measured since patient assessment of this variable is highly subjective; however, patients who did not sleep for a minimum period (from 01.00 h to 05.00 h) or who worked during the night were excluded. Possible variations in the timing of medication were also not assessed, although in all the analyses, no differences were observed in circadian profile variability in the different periods between treated and untreated subjects. Although daytime activity and the duration and quality of sleep are the main determinants of the size of the nocturnal BP reduction, other factors can affect the variability of the circadian BP profile [35]. Finally, when analysing our results, it should be remembered that comparing the results from the first 24-h period and the mean of 48 h means comparing a part with the whole, and that the similarity is, consequently, always greater than when comparing the first and second 24-h periods.

In conclusion, classification as D or ND on the basis of a single 24-h ABPM period is moderately reproducible, given that one in five patients change their profile in the following 24-h period and one in 10 when compared to the mean of the 48-h period. Our results, derived from the analysis of two consecutive 24-h ABPM sessions, suggest that a more reliable classification of the BP circadian profile, at least when used for clinical decision making (non-dippers), should be performed by repeating a second ABPM within a short period.

Despite the proportion of incorrectly classified patients being reduced with 48-h ABPM, its use in clinical practice should be further assessed in terms of cost-effectiveness. Given that the reproducibility of ABPM is worse in

2412 Journal of Hypertension 2007, Vol 25 No 12

patients with a night/day BP ratio closer to the cut-off that defines the D/ND profile, identification of the factors involved in the reproducibility of the circadian BP profile is essential in order to more accurately classify individuals as D/ND. Further studies using chronotherapeutic approaches to antihypertensive treatment to determine whether normalization of the circadian BP profile improves cardiovascular prognosis in ND individuals are necessary.

Acknowledgements

We are grateful for the interest and dedication of the National ABPM Registry Investigators. The logistics of the study were funded by Laboratorios Lácer, S.A.

The principal study investigators were: Luis Olivan, Manuel Domínguez, Lucas Fernández-del Campo, Teresa Glaría, Antonio A. Regueiro, Sonia Blanco, Jose M. Martínez, Montserrat Planelles and Juan de la Cruz Velasco. The names of the remaining investigators of the National ABPM Registry are available from www.cardiorisc.com.

There are no conflicts of interest.

References

- 1 Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; **289**:2560–2572.
- 2 Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans. A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005; **45**:142–161.
- 3 Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgheri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; **7**:23–29.
- 4 Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens* 1994; **12**:947–953.
- 5 Timio M, Venanzi S, Loli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E. 'Nondipper' hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995; **43**:382–387.
- 6 Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2006; **166**:846–852.
- 7 Cuspidi C, Meani S, Salemo M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004; **22**:273–280.
- 8 Ingelsson E, Björklund-Bodegard K, Lind L, Arnlov J, Sundström J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006; **295**:2859–2866.
- 9 Mousa T, el-Sayed MA, Motawea AK, Salama MA, Elhendy A. Association of blunted nighttime blood pressure dipping with coronary artery stenosis in men. *Am J Hypertens* 2004; **17**:977–980.
- 10 Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992; **10**:875–878.
- 11 Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; **27**:130–135.
- 12 Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; **38**:852–857.
- 13 Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; **24**:793–801.
- 14 Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of nocturnal decline in blood pressure in subjects with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; **20**:2183–2189.
- 15 Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien E, Clement D, de Leeuw P, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; **282**:539–546.
- 16 Verdecchia P, Angeli F. How can we use the results of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice? *Hypertension* 2005; **46**:25–26.
- 17 Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *J Hypertens* 1998; **16**:733–738.
- 18 Mochizuki Y, Okutani M, Dongfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I, et al. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *Am J Hypertens* 1998; **11**:403–409.
- 19 Manning G, Rushton L, Donnelly R, Millar-Craig MW. Variability of diurnal changes in ambulatory blood pressure and nocturnal dipping status in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am J Hypertens* 2000; **13**:1035–1038.
- 20 Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernandez JR, Ruilope LM, Lopez JE. Evaluation of the extent and duration of the 'ABPM effect' in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**:710–717.
- 21 Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, Mos L, Pessina AC. Ambulatory blood pressure predicts end-organ damage only in subjects with reproducible recordings. HARVEST Study Investigators. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *J Hypertens* 1999; **17**:465–473.
- 22 Segura J, Sobrino J, Sierra C, Ruilope LM, Coca A, en representación de los investigadores del Proyecto CRONOPRES. Proyecto CRONOPRES: Un nuevo enfoque para el control de la hipertensión arterial. *Hipertensión* 2005; **22**:275–283.
- 23 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**:1011–1053.
- 24 Marín R, de la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M, en representación de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)* 2005; **125**:24–34.
- 25 Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, De la Sierra A, De la Cruz JJ, et al. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hipertensión* 2007; **49**:1–7.
- 26 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; **1**:307–310.
- 27 Cuspidi C, Meani S, Lonati L, Fusi V, Valerio C, Sala C, et al. Short-term reproducibility of a nondipping pattern in type 2 diabetic hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; **24**:647–653.
- 28 Rahman M, Griffin V, Heyka R, Holt B. Diurnal variation of blood pressure; reproducibility and association with left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Blood Press Monit* 2005; **10**:25–32.
- 29 Prasad N, MacFadyen RJ, Ogston SA, MacDonald TM. Elevated blood pressure during the first two hours of ambulatory blood pressure monitoring: a study comparing consecutive twenty-four-hour monitoring periods. *J Hypertens* 1995; **13**:291–295.
- 30 Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, López JE, Fernández JR, Domínguez MA, et al. The 'ABPM effect' gradually decreases but does not disappear in successive sessions of ambulatory monitoring. *J Hypertens* 2003; **21**:2265–2273.
- 31 Cavelaars M, Tulen JHM, Van Bommel JH, Van den Meiraker AH. Physical activity, dipping and haemodynamics. *J Hypertens* 2004; **22**:2303–2309.
- 32 Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Mojón A, López JE. Relationship between physical activity and blood pressure in dipper and nondipper hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; **20**:1097–1104.
- 33 Staessen J, Bulpitt CJ, O'Brien E, Cox J, Fagard R, Stanton A, et al. The diurnal blood pressure profile. A population study. *Am J Hypertens* 1992; **5**:386–392.
- 34 Kohno I, Ishii H, Nakamura T, Tamura K. Relationship between activity levels and circadian blood pressure variations. *Chronobiologia* 1993; **20**:53–61.
- 35 Parati G. Blood pressure reduction at night: sleep and beyond. *J Hypertens* 2000; **18**:1725–1729.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

CME Available

Prevalence and Factors Associated With Circadian Blood Pressure Patterns in Hypertensive Patients

Alejandro de la Sierra, Josep Redon, José R. Banegas, Julián Segura, Gianfranco Parati, Manuel Gorostidi, Juan J. de la Cruz, Javier Sobrino, José L. Llisterri, Javier Alonso, Ernest Vinyoles, Vicente Pallarés, Antonio Sarría, Pedro Aranda, Luis M. Ruilope; on behalf of the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators

Abstract—Ambulatory blood pressure (BP) monitoring has become useful in the diagnosis and management of hypertensive individuals. In addition to 24-hour values, the circadian variation of BP adds prognostic significance in predicting cardiovascular outcome. However, the magnitude of circadian BP patterns in large studies has hardly been noticed. Our aims were to determine the prevalence of circadian BP patterns and to assess clinical conditions associated with the nondipping status in groups of both treated and untreated hypertensive subjects, studied separately. Clinical data and 24-hour ambulatory BP monitoring were obtained from 42 947 hypertensive patients included in the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. They were 8384 previously untreated and 34 563 treated hypertensives. Twenty-four-hour ambulatory BP monitoring was performed with an oscillometric device (SpaceLabs 90207). A nondipping pattern was defined when nocturnal systolic BP dip was <10% of daytime systolic BP. The prevalence of nondipping was 41% in the untreated group and 53% in treated patients. In both groups, advanced age, obesity, diabetes mellitus, and overt cardiovascular or renal disease were associated with a blunted nocturnal BP decline ($P<0.001$). In treated patients, nondipping was associated with the use of a higher number of antihypertensive drugs but not with the time of the day at which antihypertensive drugs were administered. In conclusion, a blunted nocturnal BP dip (the nondipping pattern) is common in hypertensive patients. A clinical pattern of high cardiovascular risk is associated with nondipping, suggesting that the blunted nocturnal BP dip may be merely a marker of high cardiovascular risk. (*Hypertension*. 2009;53:466-472.)

Key Words: circadian blood pressure pattern ■ nocturnal blood pressure dip ■ cardiovascular risk factors
■ ambulatory blood pressure monitoring ■ hypertension

Clinic (office) blood pressure (BP) measurement has been the basis for the established relationship between elevated BP and cardiovascular morbidity and mortality.¹⁻³ Clinic BP, however, may not necessarily represent an individual's usual BP level. Ambulatory BP monitoring (ABPM) has become an efficacious instrument aiding therapeutic decisions in hypertensive patients and other subjects at risk of cardiovascular disease. Moreover, ABPM offers more accurate prognostic information of cardiovascular outcomes than office readings. This has been demonstrated clearly in population-based surveys^{4,5} and in both treated⁶⁻⁸ and untreated^{7,9,10} hypertensive subjects.

In addition to the mean 24-hour BP level, variation in the day-night BP pattern (the dipping status) has also been claimed as an important predictor of both target-organ damage and cardiovascular events.^{5,10-12} On average, each 5% attenuation in the decline in nocturnal systolic BP (SBP)/diastolic BP (DBP) conferred an ≈20% rise in the risk of cardiovascular mortality.¹¹⁻¹³ Subjects with a blunted BP decrease (<10%) or even an increase in BP during the night were those to exhibit a worse cardiovascular prognosis.^{9,13-15}

However, the magnitude of the proportion of different circadian BP patterns has not been noticed previously in large studies carried out in daily practice. This may have not only

Continuing medical education (CME) credit is available for this article. Go to <http://cme.ahajournals.org> to take the quiz.

Received October 1, 2008; first decision October 17, 2008; revision accepted December 24, 2008.

From the Hypertension Unit (A.d.l.S.), Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain; Hypertension Unit, Hospital Clínic (J.R.), University of Valencia and Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) of Obesity and Nutritional Disorders, Valencia, Spain; Department of Preventive Medicine and Public Health (J.R.B., J.J.d.l.C.), Autonomous University and CIBER of Epidemiology and Public Health, Madrid, Spain; Hypertension Unit (J.Segura, L.M.R.), Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; Instituto Auxológico (G.P.), Hospital San Genaro, Milan, Italy; Department of Nephrology (M.G.), Hospital San Agustín, Avilés, Spain; Department of Medicine (J.Sobrino), Hospital de L'Esprit Sant, Santa Coloma de Gramanet, Spain; Centro de Salud Ingeniero Benlloch (J.L.L.), Valencia, Spain; Centro de Salud Sillería (J.A.), Toledo, Spain; Centre d'Atenció Primària La Mina (E.V.), Barcelona, Spain; Unidad de Vigilancia de la Salud (V.P.), Unión de Mutuas, Castellón, Spain; Instituto de Salud Carlos III (A.S.), Madrid, Spain; and Hypertension Unit (P.A.), Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain.

Correspondence to Alejandro de la Sierra, Hypertension Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clínic, Villarroel 170, E-08036 Barcelona, Spain. E-mail asierra@clinic.ub.es

© 2009 American Heart Association, Inc.

Hypertension is available at <http://hyper.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.124008

Downloaded from hyper.ahajournals.org by on February 19, 2009

clinical but also public health care relevance. Thus, the objectives of the present study were to determine the prevalence of circadian BP patterns and to assess clinical conditions associated with the nondipping status in groups of both treated and untreated hypertensive subjects, studied separately. For all of the above purposes, we used the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry, which is an ongoing nationwide project based on a large-scale network of primary care physicians trained in ABPM.

Patients and Methods

Study Design

The Spanish Society of Hypertension ABPM Registry was developed to promote the use of ABPM in clinical practice. The ABPM Registry is based on the distribution of >900 ambulatory BP monitors, SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc), for routine use by physicians from primary care centers and specialized units spread across the 17 autonomous communities covered by the public national health care system in Spain. Details of physician recruitment and characteristics of the registry have been reported previously.^{16–20} Briefly, physicians and nurses received specific training about the technique of ABPM and used the internet-based platform that receives ABPM registries together with their corresponding medical charts. Physicians then obtained a result report on real time, and registries were stored in a database from an external clinical research organization. The protocol was approved by a series of institutional review boards from the different autonomous communities of Spain, and patients gave informed consent. The registry is continuously growing, with the reception of data of ≈1500 patients per month, with the first patient recruited in June 2004. For the purpose of the present study, 42 947 hypertensive patients (34 563 treated and 8384 untreated), recruited by 1126 physicians between June 2004 and December 2006, were selected.

Inclusion criteria were men and women aged ≥18 years of age with either an office BP ≥140 and/or 90 mm Hg obtained in ≥2 measurements without receiving any antihypertensive agent (untreated group; N=8384) or a documented diagnosis of essential hypertension, independent of office BP, under treatment with ≥1 antihypertensive drug stable for ≥2 months (treated group; N=34 563). Moreover, for the inclusion in the study, it was necessary to obtain valid ABPM information and reliable, complete data on all of the variables required for the intended analysis. The diagnosis of hypertension was obtained following the Spanish Society of Hypertension guidelines,²¹ which, for diagnosis and classification purposes, adopt the recommendations of the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology.²² The practice guidelines of the European Society of Hypertension for BP measurement were used to establish indications for ABPM.²³ Exclusion criteria were extreme obesity with an arm circumference >42 cm and atrial fibrillation or other cardiac arrhythmias, which may interfere with ambulatory BP measurements.

BP Measurements

BP was measured at the office with a calibrated mercury sphygmomanometer or a validated semiautomatic oscillometric device, after 5-minute rest in a sitting position. BP values were estimated as the mean of 2 readings. Thereafter, 24-hour ABPM was performed using the SpaceLabs 90207 automated noninvasive oscillometric device, programmed to register BP at 20-minute intervals for the 24-hour period. The majority of registries were performed on working days, and the patients were instructed to maintain their usual activities, return the following morning for device removal, and keep the arm extended and immobile at the time of each cuff inflation. Valid registries had to fulfill a series of preestablished criteria, including ≥80% of SBP and DBP successful recordings during the daytime and nighttime periods, 24-hour duration, and ≥1 BP measurement per hour. Daytime and nighttime periods were defined individually according to the patient self-reported data of going-to-bed and

getting-up times. Nocturnal BP decline and circadian patterns were defined by calculating the percentage of decline in both SBP and DBP during the night, using the following formula: (daytime BP–nighttime BP)/daytime BP.

Definition of Circadian Patterns

A normal dipping pattern (dipper) was diagnosed when the reduction in the average SBP during the night period was >10% of mean SBP during the day. When this proportion was >20%, the patient was classified as an extreme dipper. An abnormal dipper pattern (non-dipper) was diagnosed when the night average SBP reduction was <10% with respect to day values. When the mean night SBP was higher than the day one, the patient was classified as a riser.

Study Variables

Variables collected for each patient based on the interviews and physical examination at the time of visit and on data drawn from clinical records were defined and measured in accordance with national and international guidelines.^{21,22} These included age, gender, weight, height, body mass index (BMI), duration of hypertension, known cardiovascular risk factors (eg, smoking habit, dyslipidemia, and diabetes mellitus), and clinical cardiovascular or renal disease (coronary heart disease, congestive heart failure, peripheral artery disease, cerebrovascular disease, or chronic renal failure). Details about antihypertensive treatment (generic name of drugs, and dosing time in a 3-category scheme: breakfast, lunch, and dinner) were collected in the group of treated patients.

Statistical Analysis

Data are presented as frequencies and percentages for qualitative variables and as means±SDs for quantitative variables. Differences in study variables between dipping and nondipping groups were assessed with the Pearson χ^2 for qualitative variables and the Student's *t* test for quantitative data. The following variables were considered: age (<60 or ≥60 years); gender (male or female); time of day of clinical BP measurement (morning: 7:00 AM to 12:00 PM or evening: 12:00 PM on); duration of hypertension (in years); number of antihypertensive drugs used (1 or ≥2); time of day of antihypertensive drug administration (morning, evening, or morning and evening); obesity (BMI <30 or ≥30 kg/m²); tobacco smoking (yes or no); dyslipidemia (yes or no); diabetes mellitus (yes or no); and personal history of clinical cardiovascular disease or renal disease (yes or no). Associations are expressed as odds ratios with 95% CIs. Statistical significance was set at *P*<0.05. The relationships between relative nocturnal BP decline and study variables were assessed by multiple linear regression analysis. Variables significantly associated with nondipping status in the univariate analyses were subjected to multivariate analysis with a logistic regression procedure and forward stepwise selection if *P* value was <0.20 after univariate testing. The SPSS for Windows 13.0 software (SPSS Inc) was used for statistical analysis.

Results

General Characteristics of Patients Included

In the cohort of 8384 untreated patients, 55.6% were men, with a mean age of 53.2±13.8 years. Office SBP/DBP was 152.1±14.2/92.7±9.9 mm Hg, and 24-hour ambulatory BP was 132.0±12.7/80.8±9.6 mm Hg. Mean BMI was 28.1±4.4 kg/m². Cardiovascular risk factors included dyslipidemia in 27.5% of cases, diabetes mellitus in 9.3%, and current smoking in 21.1%. History of cardiovascular clinical conditions included coronary heart disease in 1.6%, stroke in 1.5%, congestive heart failure in 0.5%, and chronic renal disease in 0.3%.

In the cohort of 34 563 treated patients, 53% were men, and the mean age was 60.0±13.8 years. Office SBP/DBP was 149.5±19.3/87.8±11.7 mm Hg, and 24-hour ambulatory BP

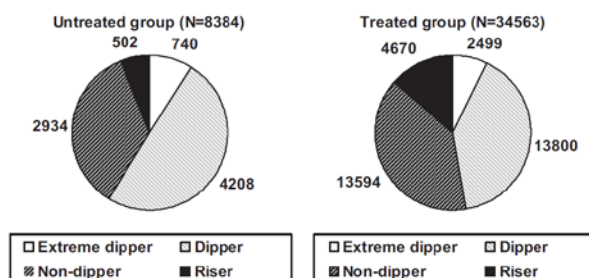


Figure. Prevalence of different circadian BP patterns in untreated (left) and treated (right) hypertensive patients included in the analysis. Definitions of patterns are detailed in the text.

was $130.6 \pm 14.6/77.0 \pm 19.3$ mm Hg. Approximately 57% of patients were on monotherapy, and 79% took their medication in the morning. Mean BMI was 29.0 ± 4.7 kg/m². Cardiovascular risk factors included dyslipidemia in 37.5% of cases, diabetes mellitus in 18.7%, and current smoking in 17.2%. History of cardiovascular clinical conditions included coronary heart disease in 6.3%, stroke in 4.1%, congestive heart failure in 2.2%, and chronic renal disease in 1.7%.

Prevalence of Different Circadian Patterns

In the cohort of untreated patients, dippers accounted for 50.2% ($n=4208$) of the study population, extreme dippers for 8.8% ($n=740$), nondippers for 35.0% ($n=2934$), and risers for 6.0% ($n=502$). The prevalence of dipping (dippers/extreme dippers) and nondipping (nondippers/risers) patterns was 59% and 41%, respectively (Figure, left).

In the cohort of patients receiving antihypertensive treatment, dippers accounted for 39.9% ($n=13\,800$), extreme dippers for 7.2% ($n=2499$), nondippers for 39.4% ($n=13\,594$), and risers for 13.5% ($n=4670$). The prevalence of dipping (dippers/extreme dippers) and nondipping (nondippers/risers) patterns was 47.2% and 52.8%, respectively (Figure, right).

Clinical Characteristics Associated With Dipping Status

The main characteristics of the study sample according to dipping status are shown in Table 1. Dippers and nondippers showed statistically significant differences in most of the study variables, and these differences were consistent in both groups of untreated and treated patients. Those with a nondipping profile were older, more frequently women and obese, and had a longer duration of hypertension. They also more frequently had a previous diagnosis of dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus, or cardiovascular disease. Conversely, the proportion of smokers was slightly lower in those with a nondipping pattern, in both treated and untreated patients.

Dipping status was not associated with the presence of isolated clinical hypertension ("white coat") in untreated patients or with isolated office resistance in the treated group, because the proportion of patients with 24-hour BP $<130/80$ mm Hg was similar in dippers and nondippers. In the cohort of patients receiving antihypertensive therapy, nondipping status was associated with the use of a greater number of

drugs ($P<0.001$) but not with the time of the day when treatment was administered ($P=0.352$).

When the relative nocturnal BP decline was analyzed as a continuous variable, again, older patients, obese, nonsmokers, diabetics, and those with previous cardiovascular disease had a blunted SBP and DBP decline during the night (Tables S1 and S2, please see the online data supplement at <http://hyper.ahajournals.org>). Moreover, in the group of treated patients, BP decline was less pronounced in those treated with >1 agent but minimally influenced by the time of drug administration (Tables S1 and S2).

We performed a multiple linear regression analysis and found that blunted nocturnal SBP (Table 2) and DBP (Table S3) decline were associated with most of the variables that were statistically significant in the bivariate analysis, including age, gender, BMI, diabetes mellitus, and previous cardiovascular disease. Relationships were consistent in both treated and untreated patients, as well as in the entire cohort and for both SBP and DBP dip. The exceptions were female gender, which for diastolic dipping was only significant in the treated cohort, and nonsmoking, which was only significant for systolic dipping in treated patients.

Furthermore, the inclusion of the type of treatment (major classes of drugs, all possible combinations of 2 drugs and the combination of ≥ 3 drugs) did not significantly affect the variables associated with the nocturnal BP decline (data not shown). In the whole group and in those treated, a blunted nocturnal BP decline was also associated with a greater number of antihypertensive drugs (Table 2 and Table S3).

Finally, the results of the multiple logistic analysis also revealed a very close pattern of variables associated with the dipping status in both treated and untreated subjects, as well as in the entire cohort (Table 3). After adjusting for 24-hour SBP and DBP, age >60 years, and BMI >30 kg/m², diabetes mellitus and overt cardiovascular or renal disease were associated with the nondipping status. Moreover, in the group of treated patients, treatment with >1 antihypertensive agent was also associated with nondipping.

Discussion

The present study, carried out in a large population of both treated and untreated hypertensive outpatients attended in routine conditions of daily practice, showed that $\approx 50\%$ of hypertensives presented a blunted nocturnal BP decline. The proportion was lower in untreated patients (41%) and higher

Table 1. Characteristics of Untreated and Treated Hypertensive Patients According to Dipping (Dippers/Extreme Dippers) and Nondipping (Nondippers/Risers) Status

Variable	Untreated Patients			Treated Patients		
	Dipping (n=4948)	Nondipping (n=3436)	P	Dipping (n=16 299)	Nondipping (n=18 264)	P
Sex, % women	42.7	46.9	0.001	45.5	48.5	<0.001
Age, y	51.1±13.1	56.3±14.1	<0.001	55.7±13.5	61.9±13.3	<0.001
Age ≥60 y, %	25.7	42.4	<0.001	39.8	59.8	<0.001
SBP, mm Hg						
Clinic	151.9±13.8	152.4±14.8	0.117	149.1±18.4	149.8±20.0	0.003
24-h	131.1±11.8	133.3±13.8	<0.001	129.3±13.1	131.7±15.7	<0.001
Daytime	136.6±12.3	135.0±14.0	<0.001	134.7±13.7	132.8±15.7	<0.001
Nighttime	115.0±11.2	128.5±14.4	<0.001	113.6±12.3	128.6±16.8	<0.001
% Nocturnal decline in BP, mm Hg	15.7±4.1	4.7±4.9	<0.001	15.6±4.2	3.1±6.1	<0.001
DBP, mm Hg						
Clinic	93.0±9.6	92.2±10.4	<0.001	89.0±11.1	86.6±12.1	<0.001
24-h	81.2±9.1	80.2±10.2	<0.001	78.2±9.7	76.2±10.6	<0.001
Daytime	85.6±9.5	82.2±10.4	<0.001	82.3±10.1	77.8±10.9	<0.001
Nighttime	68.2±8.7	74.5±10.3	<0.001	65.7±9.1	71.6±10.7	<0.001
% Nocturnal decline in BP, mm Hg	20.4±5.6	9.1±6.4	<0.001	20.2±5.7	7.8±7.1	<0.001
24 h BP <130/80 mm Hg, %	31.9	31.3	0.604	42.5	41.5	0.057
Office BP measured in the morning, %	78.8	79.2	0.635	77.9	79.0	0.010
Duration of hypertension, y	1.3±2.9	1.8±4.0	<0.001	4.9±6.4	6.9±7.5	<0.001
Proportion of patients treated with ≥2 antihypertensive agents, %	NA	NA		35.3	49.7	<0.001
Proportion of patients receiving all or part of their antihypertensive medication at night, %	NA	NA		20.5	21.2	0.352
BMI, kg/m ²	27.8±4.2	28.4±4.6	<0.001	28.6±4.5	29.3±4.8	<0.001
BMI ≥30 kg/m ² , %	25.8	31.0	<0.001	32.7	39.6	<0.001
Current smoking, %	22.5	19.7	0.002	19.5	15.1	<0.001
Dyslipidemia, %	27.6	29.5	0.056	35.2	39.5	<0.001
Diabetes mellitus, %	7.3	12.4	<0.001	14.5	22.4	<0.001
History of cardiovascular disease, %						
Congestive heart failure	0.4	0.6	0.401	1.5	2.8	<0.001
Cerebrovascular disease	1.1	2.0	0.001	2.9	5.2	<0.001
Coronary heart disease	1.0	2.3	<0.001	4.1	8.3	<0.001
Chronic renal disease	0.2	0.4	0.188	1.0	2.3	<0.001

NA indicates not applicable.

in the treated group (53%). Factors associated with a nondipping status, however, were consistently similar in both untreated and treated patients and related to an older age, other cardiovascular risk factors (eg, obesity and diabetes), and overt cardiovascular or renal disease. As a consequence of the blunted BP nocturnal fall, nocturnal BP values were significantly higher in nondipping hypertensives as compared with the dippers, even when no differences were present during the awake period.

In addition, some relevant information emerged from the group of patients receiving antihypertensive therapy. Despite the fact that antihypertensive treatment increased the probability of a nondipping pattern, whatever the time at which the medication is given, a blunted nocturnal BP decline was associated with the need for more antihypertensive drugs used for BP control.

There is no doubt regarding the importance of ABPM in the diagnosis and management of hypertension, as stated in international guidelines.^{22,23} Twenty-four-hour BP provides refined prognostic information regarding future cardiovascular outcomes in comparison with office or clinic BP⁴⁻¹⁰ and also helps in making therapeutic decisions in patients who exhibit discordance between clinic and ambulatory BP values (isolated office hypertension or resistance and masked hypertension).²⁴ The Spanish Society of Hypertension ABPM Registry has contributed by extending the use of ABPM in primary practice. Furthermore, the large number of patients included in the registry has aided to collect relevant information about several ABPM-related parameters, as reflected in previous reports.¹⁶⁻²⁰

The relative prognostic importance of nocturnal BP decline has generated a great scientific interest.^{5,9,10-15,25} A blunted

Table 2. Results of Multiple Linear Regression Analysis of Independent Variables Associated With the Relative Nocturnal SBP Decline

Variable	Untreated Patients		Treated Patients		All Patients	
	Coefficient β (95% CI)	P	Coefficient β (95% CI)	P	Coefficient β (95% CI)	P
Age, y	-0.089 (-0.098 to -0.079)	<0.001	-0.139 (-0.148 to -0.130)	<0.001	-0.119 (-0.126 to -0.113)	<0.001
Female gender	-0.314 (-0.580 to -0.048)	0.021	-0.228 (-0.442 to -0.014)	0.037	-0.274 (-0.443 to -0.106)	0.001
BMI, kg/m ²	-0.093 (-0.123 to -0.063)	<0.001	-0.092 (-0.114 to -0.069)	<0.001	-0.088 (-0.106 to -0.070)	<0.001
Smoking		NS	0.343 (0.045 to 0.641)	0.024	0.352 (0.128 to 0.576)	0.002
Diabetes mellitus	-1.141 (-1.852 to -0.969)	<0.001	-0.894 (-1.149 to -0.640)	<0.001	-1.033 (-1.252 to -0.815)	<0.001
Ischemic heart disease	-2.076 (-3.043 to -1.109)	<0.001	-2.183 (-2.565 to -1.801)	<0.001	-2.211 (-2.557 to -1.866)	<0.001
Chronic kidney disease	-2.622 (-4.958 to -0.287)	0.028	-1.339 (-2.030 to -0.646)	<0.001	-1.469 (-2.110 to -0.827)	<0.001
Cerebrovascular disease	-1.465 (-3.345 to -0.176)	0.005	-1.487 (-1.954 to -1.019)	<0.001	-1.524 (-1.940 to -1.108)	<0.001
Congestive heart failure		NS	-1.339 (-2.032 to -0.646)	<0.001	-1.523 (-2.087 to -0.960)	<0.001
No. of antihypertensive drugs*	NA		-0.683 (-0.785 to -0.581)	<0.001	-0.663 (-0.733 to -0.593)	<0.001

NS indicates not significant; NA, not applicable.

*Data are from 1 drug onward in treated patients and from 0 drugs onward in the entire group.

nighttime BP decline is also regarded as a prognostic marker of cardiovascular events, both in hypertensive subjects^{7,9,11,15} and in the general population.^{12,13} Using a large cohort of patients from the ABPM Spanish database, we have observed that the amount of nocturnal BP decline was closely related to the level of risk. Nondipping was associated with advanced age, obesity, and diabetes mellitus, conditions that increase cardiovascular risk. Moreover, a history of previous cardiovascular or renal disease was more common in nondippers than in dippers.

It has been claimed that categorization of patients into dippers and nondippers is poorly reproducible^{26,27} and leads to some confusion when its relationship with potential clinical associated factors is examined. In the present study, however, the results obtained by categorization of patients into dippers and nondippers or by regarding the relative nocturnal BP decline as a continuous variable were essentially the same, thus enhancing the consistency of the observation.

Equally important is that clinical variables associated with a nondipping pattern were present in both treated and un-

treated patients. The multivariate analysis performed in the present study (the multiple linear regression using relative nocturnal BP decline as the dependent variable and the logistic regression of the variables associated with the dipping status) yielded similar results. In fact, most of the variables included in the analysis maintained their statistical significance, and the results were similar in treated and untreated patients, as well as in the entire cohort.

The proportion of nondipping status was higher and the relative nocturnal BP decline was blunted in the cohort of treated patients compared with the untreated one. This has been attributed to the use of antihypertensive treatment, which is commonly administered in the morning and lowers BP, especially during daytime.^{7,12} With the data of the present study, it seems to be an inaccurate assumption. When patients taking medication in the morning, in the evening, or twice a day were compared, no differences in the relative nocturnal BP decline were observed. Moreover, the proportion of patients receiving all or a part of their medication at night was not different between dippers and nondippers. Consequently,

Table 3. Logistic Regression Analysis

Variable	Reference	Untreated Patients		Treated Patients		All Patients	
		Odds Ratio (95% CI)	P	Odds Ratio (95% CI)	P	Odds Ratio (95% CI)	P
Age, ≥ 60 y	<60 y	1.83 (1.66 to 2.02)	<0.001	1.57 (1.47 to 1.67)	<0.001	1.64 (1.56 to 1.73)	<0.001
Female gender	Male	1.10 (1.01 to 1.19)	0.028		NS		NS
BMI, ≥ 30 kg/m ²	<30 kg/m ²	1.23 (1.12 to 1.35)	<0.001	1.20 (1.13 to 1.26)	<0.001	1.19 (1.14 to 1.25)	<0.001
Current smoker	Non smoker		NS		NS		NS
Dyslipidemia, present	Absent		NS	1.09 (1.04 to 1.14)	0.018	1.05 (1.01 to 1.10)	0.035
Diabetes mellitus, present	Absent	1.42 (1.24 to 1.62)	<0.001	1.14 (1.06 to 1.22)	<0.001	1.19 (1.12 to 1.27)	<0.001
Overt cardiovascular or renal disease	Absent	1.63 (1.34 to 2.00)	<0.001	1.52 (1.41 to 1.64)	<0.001	1.52 (1.42 to 1.64)	<0.001
No. of antihypertensive drugs							
≥ 1	No treatment	NA		NA		1.25 (1.18 to 1.33)	<0.001
≥ 2	Monotherapy	NA		1.22 (1.15 to 1.29)	<0.001	1.51 (1.43 to 1.60)	<0.001

Data show factors independently associated with nondipping status after adjustment by 24-hour SBP and DBP. NS indicates not significant; NA, not applicable.

the level of risk with higher proportions of elderly subjects, diabetics, and those with a history of cardiovascular or renal disease, in comparison with the untreated cohort, can explain the presence of nondipping. The need for more antihypertensive drugs in the nondipping group could also reflect the severity and the difficulty in treating elevated BP.

The present findings should be interpreted taking into account some limitations of the study, including the cross-sectional design, which precludes conclusions about causal relationships, and the classification of dippers and nondippers with a single 24-hour ABPM. The poor reproducibility over time of the classification of hypertensive patients into dippers and nondippers based on single ABPM has already been mentioned,^{26,27} but the concordance of the results obtained by looking at the night:day ratio as a continuous variable adds scientific validity to the results obtained. Furthermore, the large number of patients included in the analysis adds also strength to the observation of a high prevalence of a nondipping pattern and the identification of independent variables significantly associated with blunted BP decrease during the night.

Perspectives

The findings of the present study have implications in clinical practice. The circadian pattern was analyzed in the greatest cohort of patients with ABPM data obtained until now. In hypertensives, treated and nontreated, a worse cardiovascular risk profile, including advanced age, other risk factors, and diseases are the main factors associated with a blunted nocturnal BP decrease or a nondipping pattern. In this sense, this circadian pattern could be seen as a marker of high cardiovascular risk, helping to achieve more refined prognostic information.²⁸ Although treated patients are more often nondippers, our results suggest that the level of risk could be the main responsibility of nondipping and not the treatment itself.

Acknowledgments

We thank all of those members of the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry who participated in the study. The names of all of the participating practitioners have been published previously and are available at <http://www.cardiorisc.com>. We thank Marta Pulido, MD, for editing the article and for editorial assistance.

Source of Funding

The main funding for the study was obtained from Lacer Spain, SA, through an unrestricted educational grant.

Disclosures

None.

References

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527–1735.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003;21:1055–1076.
- Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Ohara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2005;45:240–245.
- Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population. Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study. *Circulation*. 2005;111:1777–1783.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E, for the Office Versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407–2415.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282:539–546.
- Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. *Hypertension*. 1998;31:712–718.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793–801.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46:156–161.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51:55–61.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA, on behalf of the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370:1219–1229.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama Study. *J Hypertens*. 2002;20:2183–2189.
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers [letter]. *Lancet*. 1988;2:397.
- Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38:852–857.
- Sierra C, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring (CABPM): clinical characteristics of 31,530 patients [in Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:1–5.
- Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Sarria A, Ruilope LM, for the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension*. 2007;49:62–68.
- Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra A, Hernández del Rey R, Vinyoles E, Galcerán JM, López-Eady MD, Marín R, Banegas JR, Sarria A, Coca A, Ruilope LM, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20,000-patient database in Spain. *J Hypertens*. 2007;25:977–984.
- Vinyoles E, Felip A, Pujol E, de la Sierra A, Dura R, Hernandez del Rey R, Sobrino J, Gorostidi M, de la Figuera M, Segura J, Banegas JR, Ruilope LM, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM

472 *Hypertension* March 2009

- Registry. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:438–445.
20. Banegas JR, de la Sierra A, Segura J, Gorostidi M, de la Cruz J, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM. Control of hypertension in coronary heart disease [research letter]. *Int J Cardiol*. In press.
 21. De la Sierra A, Gorostidi M, Marin R, Redon J, Banegas JR, Armario P, García-Puig J, Zarco J, Llisterrí JL, Sanchos C, Abarca B, Palomo V, Gomis R, Otero A, Villar F, Honorato J, Tamargo J, Lobos JM, Macías-Núñez J, Sarria A, Aranda P, Ruilope LM. Evaluation and management of hypertension in Spain. A consensus guide [in Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:104–116.
 22. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011–1053.
 23. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821–848.
 24. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R, for the Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1997;278:1065–1072.
 25. Redon J, Lurbe E. Nocturnal blood pressure versus nondipping pattern. What do they mean? *Hypertension*. 2008;51:41–42.
 26. Ombroni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension, prospective evidence from the SAMPLE Study. *J Hypertens*. 1998;16:733–738.
 27. Parati G, Staessen JA. Day-night blood pressure variations: mechanisms, reproducibility and clinical relevance. *J Hypertens*. 2007;25:2377–2380.
 28. O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement. The case for implementation in primary care. *Hypertension*. 2008;51:1435–1441.

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 08/01/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Med Clin (Barc). 2009;133(20):769-776



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Original

Diferencias entre el control clínico y ambulatorio de la hipertensión arterial en pacientes muy ancianos. Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES[☆]

José L. Llisterri^{a,*}, Francisco J. Alonso^b, Manuel Gorostidi^c, Cristina Sierra^d, Alejandro de La Sierra^d, José R. Banegas^e, Julián Segura^f, Javier Sobrino^g, Juan J. De La Cruz^c, Felipe Madruga^h, Pedro Arandaⁱ, Josep Redon^j, Luis M. Ruilope^f y en representación de los investigadores del Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA)

^a Centro de Salud Joaquín Benlloch, Valencia, España^b Centro de Salud Sillería, Toledo, España^c Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España^d Hospital Mutua Terrasa, Terrasa, Barcelona, España^e Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma, Madrid, España^f Hospital 12 de Octubre, Madrid, España^g Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet, Barcelona, España^h Hospital Geriátrico Virgen del Valle, Toledo, Españaⁱ Hospital Carlos Haya, Málaga, España^j Hospital Clínico, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de diciembre de 2008

Aceptado el 16 de abril de 2009

On-line el 12 de octubre de 2009

Palabras clave:

Presión arterial

Ancianos

Monitorización ambulatoria de la presión arterial

RESUMEN

Fundamento y objetivos: La hipertensión arterial (HTA) afecta a la mayoría de la población muy anciana. El objetivo de este estudio fue estimar el grado de control de la HTA según se registre la presión arterial (PA) en la consulta o por monitorización ambulatoria de PA (MAPA).

Pacientes y método: Estudio transversal y multicéntrico sobre pacientes hipertensos de 80 o más años de edad con tratamiento farmacológico antihipertensivo incluidos en el proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. Entre junio de 2004 y abril de 2007 se obtuvo una base de datos de 33.829 registros de MAPA que cumplieron estándares de calidad preestablecidos. Se definió como buen control clínico a valores de PA menores de 140/90 mmHg, y como buen control ambulatorio a valores de PA por MAPA en período de 24 h menores de 130/80 mmHg.

Resultados: Se identificaron 2.311 pacientes (6,8%) de 80 o más años de edad. La edad media fue de 83,1 años (DE de 3,2) y un 63% fueron mujeres. El 21,5% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 19,1-23,9) presentó buen control clínico y un 42,1% (IC del 95%: 39,7-45,3) presentó buen control ambulatorio ($p < 0,001$). La prevalencia de HTA enmascarada fue del 7,0% (IC del 95%: 6,0-8,0) y la prevalencia de resistencia aislada en la clínica fue del 27,6% (IC del 95%: 25,7-29,4). La diabetes, la enfermedad renal crónica y la duración de la HTA fueron los factores más asociados al mal control de la HTA ($p < 0,001$) en la MAPA de 24 h.

Conclusiones: Sólo 2 de cada 10 pacientes muy ancianos hipertensos tuvieron controlada adecuadamente su HTA por medida casual. Sin embargo, prácticamente el doble estaban controlados con el criterio de la MAPA. Estos hallazgos justifican un uso más amplio de la MAPA en el paciente hipertenso de edad muy avanzada.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Differences between office and ambulatory control of hypertension in very elderly patients. The CARDIORISC – MAPAPRES project

ABSTRACT

Keywords:

Blood pressure

Background and objective: Hypertension is highly prevalent in the very elderly. We studied control rates of hypertension according to clinic blood pressure (BP) and ambulatory BP monitoring (ABPM) in treated hypertensives aged ≥ 80 years.

[☆] Las agencias que apoyaron esta investigación no participaron en la interpretación de los datos ni en la decisión de enviar este artículo para su publicación.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlisterri@medynet.com (J.L. Llisterri).

0025-7753/\$ - see front matter © 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.medcli.2009.04.056

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 08/01/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

770

J.L. Llisterrí et al. / Med Clin (Barc). 2009;133(20):769-776

Elderly
Ambulatory blood pressure monitoring

Patients and method: Data came from the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry (CARDIORISC – MAPAPRES project), which comprises a nation-wide network of more than 1,000 physicians sending standardized ABPM registries via web. Between June 2004 and April 2007 we obtained a 33,829-patient database. Control of hypertension was defined at the clinic when office BP was <140/90 mmHg and at the ABPM when mean BP during the 24-h period was <130/80 mmHg.

Results: We identified 2,311 patients (6.8%) aged ≥80 years. Mean age (SD) was 83.1 (3.2) years and 63% were women. Control of clinic BP was observed in 21.5% of cases (95%CI: 19.1–23.9) and control of 24-h BP in ABPM was 42.1% (95%CI: 39.7–45.3). Prevalence of masked hypertension was 7.0% (95%CI: 6.0–8.0) and prevalence of office-resistant control (white coat) was 27.6% (95%CI: 25.7–29.4). Diabetes, kidney disease, and duration of hypertension were associated with lack of control in ABPM.

Conclusions: In very old hypertensives, control of clinic BP was 21.5% but ambulatory-based hypertension control was 42.1%. Physicians should be aware that the likelihood of misestimating BP control is high in these subjects. A wider use of ABPM in the elderly with hypertension should be considered.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo cardiovascular (FRCV) y un poderoso indicador de riesgo para la supervivencia. Se estima que en la población general de España la prevalencia es de aproximadamente un 44% en edades medias y alcanza el 68% en mayores de 60 años^{1,2}. En la población mayor de 50 años, una de cada 2 muertes de causa cardiovascular está relacionada con la presión arterial (PA) y el 90% de ellas es atribuible a la HTA, incluso en individuos con edad superior a los 80 años³. El objetivo fundamental del tratamiento de la HTA en esta población es el mismo que en los pacientes de menos edad, es decir, reducir la morbilidad cardiovascular asociada a la PA elevada. Para eso, la Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión/ Cardiología (ESH/ESC)⁴ recomienda alcanzar y mantener la PA por debajo de 140/90 mmHg, o incluso menos si el paciente lo tolera. Sin embargo, el porcentaje de pacientes controlados adecuadamente por medición casual de la PA en la práctica clínica sigue siendo todavía a todas luces deficitario⁵, especialmente en la población mayor de 65 años⁶ y más específicamente en los mayores de 80 años, en los que tan sólo se alcanza en el 35,6% de los pacientes⁷. Es muy probable que la determinación de la PA con otros instrumentos de medida, como la automedida de PA (AMPA) o la monitorización ambulatoria de PA (MAPA), aporte datos de control distintos a los expuestos. De hecho, estudios previos realizados con la misma población^{8,9} han mostrado mejores tasas de control mediante MAPA. Y esto es así porque la MAPA de 24 h es una técnica que permite realizar múltiples medidas durante las actividades normales del individuo, y aporta información para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes, así como sobre los valores medios en los distintos períodos de monitorización y perfiles circadianos de PA^{7,10}. Este aspecto puede ser particularmente importante en la población anciana, en la que, como es sabido, la variabilidad de la PA es una condición muy frecuente¹¹, y la edad mayor de 60 años constituye uno de los principales predictores de la existencia de una resistencia aislada en la clínica⁸. Además, la MAPA ha demostrado ser superior a la medición clínica en la predicción de episodios cardiovasculares¹² y de mortalidad¹³ en individuos mayores.

Parece razonable, sobre todo después de conocer de forma concluyente los efectos beneficiosos del tratamiento farmacológico antihipertensivo en personas mayores de 80 años¹⁴, obtener una mayor información sobre el grado de control de la HTA en la población anciana en condiciones reales de la práctica clínica.

El objetivo principal del presente estudio ha sido conocer el porcentaje de pacientes que presentan criterios de buen control de la HTA según se registre la medida de la PA por medida casual en consulta o por MAPA. El objetivo secundario ha sido analizar los factores que se asocian al mal control de la PA en la población española de 80 o más años de edad incluida en el registro MAPAPRES de CARDIORISC, iniciativa de la Sociedad Española de

Hipertensión Arterial (SEH-LELHA), avalado por la Sociedad Europea de Hipertensión, que tiene como objetivo general optimizar la asistencia al paciente hipertenso en España¹⁵.

Pacientes y método

Registro de monitorización ambulatoria de presión arterial de la Sociedad Española de Hipertensión

El registro MAPAPRES constituye un proyecto asistencial, docente e investigador de la SEH-LELHA iniciado en junio del año 2004, cuya filosofía y objetivos principales se han recogido en publicaciones previas^{8,9,15,16}. En resumen, más de 1.000 investigadores previamente formados sobre la técnica de la MAPA y el uso de la plataforma de Internet www.cardiorisc.com envían los registros de MAPA de sus pacientes junto a los correspondientes datos clínicos. Los registros se almacenan en una base de datos segura que gestiona una empresa de servicios sanitarios. Varios comités éticos de investigación clínica de distintas comunidades autónomas aprobaron el protocolo y los pacientes otorgaron un consentimiento informado. La SEH avaló el proyecto en 2005. En el período comprendido entre junio de 2004 y octubre de 2007 se obtuvo una base de datos de 65.000 registros de pacientes; de éstos, 51.573 (84,7%) cumplieron estándares de calidad preestablecidos para su evaluación (más del 80% de lecturas válidas en la MAPA de 24 h). De estos registros, se seleccionaron 33.829 pacientes (100%) que seguían tratamiento antihipertensivo farmacológico, y de éstos, 2.311 (6,8%) procedían de individuos de edad igual o mayor de 80 años, con los que se realizó el presente análisis (fig. 1).

Pacientes

Los criterios de inclusión fueron el diagnóstico de HTA, edad igual o mayor de 80 años y una indicación de MAPA. El diagnóstico de HTA y las indicaciones de MAPA fueron las recomendadas por las directrices de las sociedades ESH/ESC¹⁷. Los criterios de exclusión fueron la obesidad extrema con un perímetro de brazo mayor de 42 cm y las arritmias que pudieran interferir con el registro de PA.

Datos de la presión arterial

La medida de la PA clínica se realizó siguiendo las recomendaciones de la guía de la ESH/ESC¹⁷; se le practicaron al paciente, después de que permaneciera 5 min en reposo, 2 mediciones separadas 2 min en posición de sentado, y se obtuvo la media aritmética de ambas. Para la medición de la PA se utilizó un esfigmógrafo de mercurio o un dispositivo electrónico automático

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 08/01/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

J.L. Llisterri et al. / Med Clin (Barc). 2009;133(20):769–776

771

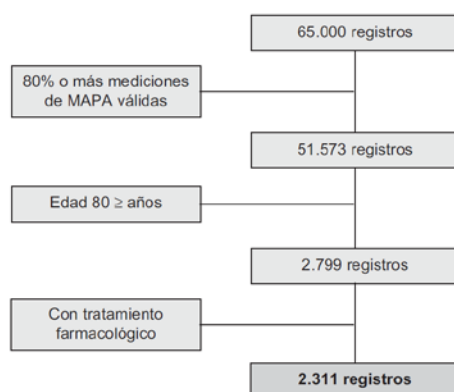


Figura 1. Selección de los pacientes.

validado. Se consideró que el paciente tenía buen control de la HTA cuando el promedio de PA sistólica (PAS) y de PA diastólica (PAD) de las 2 medidas efectuadas en la visita eran inferiores a 140 y 90 mmHg, respectivamente. Se clasificaron los diferentes niveles de PA por categorías, según indica la ESH/ESC¹⁷.

Las MAPA de 24 h se llevaron a cabo con más de 800 dispositivos Spacelabs 90207 (Spacelabs® Inc. Richmond, Washington, EE. UU.), específicamente distribuidos para el proyecto. Los monitores se programaron para realizar una medida de la PA cada 20 min. La mayoría de los registros se realizaron en días laborables y se instruyó a los pacientes para mantener sus actividades cotidianas y dejar el brazo en reposo para las medidas. Los períodos diurno y nocturno se definieron individualmente en cada registro de acuerdo con los horarios de acostarse y levantarse referidos por el paciente. La empresa externa responsable de la base de datos realizó controles de calidad para excluir aquellos registros que no cumplieron con una serie de criterios preestablecidos: a) duración mínima de 24 h; b) al menos una lectura válida por hora; c) al menos 14 medidas válidas durante el período de actividad, y d) al menos 7 lecturas válidas durante el período de descanso^{18,19}. De acuerdo con las directrices de la ESH/ESC¹⁷ se definieron como buen control ambulatorio valores de PA en período de 24 h menores de 130/80 mmHg (PAS/PAD, respectivamente), HTA aislada en la consulta (de bata blanca), la existencia de PA clínica elevada (≥ 140 o 90 mmHg) con MAPA de 24 h normal ($< 130/80$ mmHg) y HTA ambulatoria aislada (HTA enmascarada), valores de PA clínica normal ($< 140/90$ mmHg) con cifras de PA por MAPA de 24 h elevadas (≥ 130 o 80 mmHg).

Variables

Las variables recogidas fueron la indicación de la MAPA, la edad, el sexo, el peso, la estatura, el índice de masa corporal (IMC), el perímetro de la cintura (la obesidad abdominal se definió cuando este parámetro fue de 102 cm o más en varones u 88 cm o más en mujeres), la duración de la HTA, los FRCV conocidos, como tabaquismo, diabetes, dislipidemia (colesterol total superior a 250 mg/dl, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad superior a 155 mg/dl, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad inferior a 40 mg/dl en varones o a 48 mg/dl en mujeres, o estar recibiendo tratamiento hipolipidemiante) y los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (menos de 55 años en varones o menos de 65 años en mujeres). También se

recogieron datos sobre lesiones de órgano diana y enfermedades clínicas asociadas: presencia o ausencia de hipertrofia ventricular izquierda (criterios electrocardiográficos de Sokolow o Cornell o criterios ecocardiográficos, índice de masa ventricular izquierda de 125 g/m² o más en varones o de 110 g/m² o más en mujeres), signos radiológicos de aterosclerosis, daño renal (aumento de creatinina sérica de 1,3 a 1,5 mg/dl en varones o de 1,2 a 1,4 mg/dl en mujeres, u oligoalbuminuria, cociente albúmina/creatinina de 22–300 mg/g en varones o de 31–300 mg/g en mujeres, o albuminuria de 30–300 mg/24 h), cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal (creatinina sérica o albuminuria/proteinuria por encima de los límites citados antes para daño renal) y enfermedad arterial periférica. La estratificación del riesgo cardiovascular de cada paciente se realizó de forma automatizada en la base de datos, siguiendo las directrices de la guía 2003 de las ESH/ESC¹⁷. Se registraron la clase y el número de subgrupos terapéuticos de antihipertensivos utilizados en el tratamiento de la HTA, así como el momento del día en que se administraban (mañana, tarde o noche). El cuaderno de recogida de datos también incluyó los horarios de acostarse y levantarse.

Calidad de los datos

Se realizaron revisiones manuales e informáticas de los datos clínicos para determinar la coherencia y la calidad de los datos registrados de acuerdo con el protocolo del estudio. Todos los datos de los pacientes incluidos fueron válidos para el análisis (no hubo datos ausentes).

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y como media (desviación estándar [DE]) para las cuantitativas. Se calculó el intervalo de confianza (IC) del 95% para las variables de interés asumiendo normalidad y utilizando el método exacto para proporciones pequeñas²⁰. Para la comparación de medias se utilizó la prueba t de Student para datos independientes; cuando se compararon datos cuantitativos que no seguían una distribución normal, se empleó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, y para la posible asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de ji al cuadrado; se estableció la significación estadística en una $p < 0,05$. Por último, para determinar qué variables se asociaban con el mal control de la HTA por MAPA (edad, sexo, IMC, duración de la HTA, PA clínica, PA por MAPA 24 h, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, diabetes, tabaquismo, dislipidemia, obesidad abdominal, hipertrofia ventricular izquierda, placa aterosclerótica, daño renal, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal, tratamiento) se utilizó la regresión logística binaria condicional; a partir de ésta, se calcularon las *odds ratio* (OR) correspondientes de cada variable y sus IC del 95% mediante el método empleado por el *software* SPSS. Con el objeto de obtener el mejor modelo de regresión logística binaria posible, se siguieron 2 pasos:

1. Modelos univariantes con cada uno de los posibles factores asociados al control de MAPA de 24 h para estudiar la significación de cada variable a partir del estadístico de Wald (exceptuando los valores de PA por ser parte de la variable dependiente).
2. Con las variables en que se obtuvo un valor $p < 0,15$ y cuyos valores de bondad de ajuste, de coeficiente, de OR y sus IC son "fiabiles", se realizó un análisis multivariante por el método de pasos sucesivos hacia delante (*stepwise forward*), con probabi-

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 08/01/2010. Copia para uso personal. se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

772

J.L. Llisterri et al. / Med Clin (Barc). 2009;133(20):769–776

lidad de entrada <0,10 y de salida >0,15. Este modelo permite estudiar en cada uno de los pasos las posibles colinealidades y sus relaciones respecto a la variable dependiente.

El programa SPSS de Windows versión 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.) se utilizó para el análisis.

Resultados

Descripción de la muestra

Se evaluaron un total de 2.311 registros procedentes de 2.311 pacientes diferentes (el 63% eran mujeres), que tenían una edad media de 83,1 (DE de 3,2) años y una antigüedad de la HTA de 12,1 (DE de 9,4) años de media. En la tabla 1 se reflejan las características clínicas más relevantes de los pacientes incluidos. Los FRCV más prevalentes fueron la obesidad abdominal (45,8%), la dislipidemia (38,6%) y la diabetes (25,4%). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para todas las variables demográficas según el sexo del paciente, y resultó ser la población femenina, en promedio, la de mayor edad y la más obesa ($p < 0,01$). De igual modo, las mujeres mostraron mayor prevalencia de dislipidemia y obesidad abdominal ($p < 0,001$). Por el contrario, los varones presentaron una mayor

frecuencia en los hábitos de fumar, así como una superior prevalencia de enfermedad coronaria y renal ($p < 0,01$).

Los pacientes incluidos en el estudio estaban recibiendo en conjunto una mediana (P_{25} - P_{75}) de 2 fármacos (1-3). El 28,8% de los pacientes recibía tratamiento antihipertensivo en monoterapia, y el grupo farmacológico más utilizado fue el de los diuréticos (51,2%), seguido de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) con el 28,9% y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) con el 28,0% de las prescripciones. El 71,2% de los pacientes estaba tratado con combinaciones de 2 o más fármacos (el 35,4% eran combinaciones de 3 o más fármacos). Las combinaciones de 2 fármacos más utilizadas fueron las de diurético+IECA (20,9%), seguidas de las de diurético+ARAII (20,1%).

Valores de la presión arterial

La PAS clínica media fue de 156,3 (23,3) mmHg y la PAD clínica media fue de 79,6 (12,7) mmHg. Los valores medios de PAS/PAD obtenidos por MAPA de 24 h fueron 134,3 (16,6)/68,2 (9,4) mmHg, respectivamente. En la tabla 2 se muestran los valores medios de PA clínica y por MAPA en los periodos de 24 h, actividad y descanso. Se observó que el 56,5% de los pacientes presentaba criterios actuales para clasificarlos en la categoría de hipertensión sistólica aislada, definida por el hallazgo de una PAS igual o superior a 140 mmHg y una PAD inferior a 90 mmHg, y un 11,3% mostraba valores de PA normales-altos (tabla 3).

Control de la hipertensión arterial

El 21,5% (IC del 95%: 19,1–23,9) presentó una PA clínica inferior a 140/90 mmHg y un 42,1% (IC del 95%: 39,7–45,3) presentó una PA ambulatoria de 24 h inferior a 130/80 mmHg ($p < 0,001$). El 14,5% (IC del 95%: 13,1–15,9) de los pacientes cumplía criterios de buen control clínico y ambulatorio. Utilizando valores de MAPA del periodo de actividad, el porcentaje total de pacientes con PA

Tabla 1
Características clínicas de los pacientes incluidos*

Características principales	
Número	2.311
Edad (años)	83,1 ± 3,2
Sexo varón (%) / mujer (%)	856 (37,0) / 1455 (63,0)
IMC (kg/m ²)	28,2 ± 4,4
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	705 (30,5)
Duración de la HTA (años)	12,1 ± 9,4
PAS clínica (mmHg)	156,3 ± 23,3
PAD clínica (mmHg)	79,6 ± 12,7
PAS MAPA 24 h (mmHg)	134,3 ± 16,6
PAD MAPA 24 h (mmHg)	68,2 ± 9,4
Factores de riesgo cardiovascular	
Edad > 55 años en varones y > 65 años en mujeres	2.311 (100)
Antecedentes familiares de ECV precoz	178 (7,7)
Diabetes	586 (25,4)
Tabaquismo	63 (2,7)
Dislipidemia	893 (38,6)
Obesidad abdominal	1.058 (45,8)
Lesión de órgano diana	
Hipertrofia ventricular izquierda	304 (13,2)
Evidencia radiológica de aterosclerosis	218 (9,4)
Daño renal	245 (10,6)
Enfermedad clínica asociada	
Enfermedad coronaria	276 (11,9)
Enfermedad cerebrovascular	223 (9,6)
Insuficiencia cardíaca	175 (7,6)
Enfermedad renal	129 (5,6)
Estratificación de riesgo cardiovascular	
Riesgo bajo	290 (12,6)
Riesgo moderado	571 (24,7)
Riesgo alto	629 (27,2)
Riesgo muy alto	821 (35,5)
Tratamiento antihipertensivo	
Monoterapia	666 (28,8)
Asociación de 2 o más fármacos	1.645 (71,2)
Mediana de fármacos (P_{25} - P_{75})	2 (1-3)

ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; P: percentil; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

* Los datos se expresan como número total de individuos que presentaron criterios de definición de la variable y porcentaje para las variables cualitativas, y como media (desviación estándar) para las variables cuantitativas.

Tabla 2
Valores medios de presión arterial por medida clínica y monitorización ambulatoria de la presión arterial*

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Clínica	156,3 (23,3)	79,6 (12,7)
MAPA período de 24 h	134,3 (16,6)	68,2 (9,4)
MAPA período de actividad	135,8 (16,9)	70,2 (9,6)
MAPA período de descanso	130,7 (19,2)	63,4 (10,6)

MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

* Los datos se expresan como media (desviación estándar).

Tabla 3
Clasificación de los niveles de presión arterial clínica*

	n (%)
Óptima (PAS < 120 y PAD < 80)	110 (4,8)
Normal (PAS: 120-129 o PAD: 80-84)	126 (5,5)
Normal-alta (PAS: 130-139 o PAD: 85-89)	261 (11,3)
HTA Grado 1 (PAS: 140-159 o PAD: 90-99)	785 (34,0)
HTA Grado 2 (PAS: 160-179 o PAD: 100-109)	647 (28,0)
HTA Grado 3 (PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110)	382 (16,5)
HSA (PAS ≥ 140 y PAD < 90)	1.306 (56,5)

* Los datos se expresan como número total de individuos que presentaron criterios de definición de la variable y porcentaje.

HSA: hipertensión sistólica aislada; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 08/01/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

J.L. Llisterri et al. / Med Clin (Barc). 2009;133(20):769–776

773

Tabla 4

Características clínicas de los pacientes con mal y buen control de la hipertensión arterial por monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 h*

	Buen control n = 973	Mal control n = 1.338	p
Edad (años)	83,1 (3,2)	83,2 (3,2)	NS
Mujeres	593 (60,9)	862 (64,4)	NS
Varones	380 (39,1)	476 (35,6)	NS
IMC (kg/m ²)	28,3 (4,4)	28,2 (4,4)	NS
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	292 (30,0)	413 (30,9)	NS
Duración de la HTA (años)	11,4 (9,2)	12,7 (9,5)	0,001
PAS clínica (mmHg)	147,1 (22,2)	163,0 (21,9)	< 0,001
PAD clínica (mmHg)	77,1 (12,1)	81,4 (12,8)	< 0,001
PAS MAPA 24 h. (mmHg)	119,7 (8,2)	144,0 (12,6)	< 0,001
PAD MAPA 24 h. (mmHg)	63,2 (6,8)	71,9 (9,2)	< 0,001
Antecedentes familiares de ECV precoz	77 (7,9)	101 (7,5)	NS
Diabetes	214 (22,0)	372 (27,8)	0,002
Tabaquismo	32 (3,3)	31 (2,3)	NS
Dislipidemia	389 (40,0)	504 (37,7)	NS
Obesidad abdominal	441 (45,3)	617 (46,1)	NS
Hipertrofia ventricular izquierda	121 (12,4)	183 (13,7)	NS
Evidencia radiológica de aterosclerosis	100 (10,3)	118 (8,8)	NS
Daño renal	88 (9,0)	157 (11,7)	0,040
Enfermedad coronaria	125 (12,8)	151 (11,3)	NS
Enfermedad cerebrovascular	91 (9,4)	132 (9,9)	NS
Insuficiencia cardíaca	91 (9,4)	84 (6,3)	0,007
Enfermedad renal	50 (5,1)	79 (5,9)	NS
Tratamiento con monoterapia	280 (28,8)	386 (28,8)	NS
Tratamiento con combinaciones de 2 fármacos antihipertensivos	365 (37,5)	457 (34,2)	NS
Tratamiento con combinaciones de 3 o más fármacos antihipertensivos	328 (33,7)	495 (37,0)	NS
Número medio de fármacos	2,2 (1,0)	2,2 (1,1)	NS
Dipper	240 (24,7)	306 (22,9)	NS
No dipper	733 (75,3)	1.032 (77,1)	NS

ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; NS: no significativo; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Buen control MAPA 24 h: PAS inferior a 130 mmHg y PAD inferior a 80 mmHg.

* Los datos se expresan como número total de individuos que presentaron criterios de definición de la variable y porcentaje para las variables cualitativas, y como media (desviación estándar) para las cuantitativas.

Tabla 5

Clasificación de los pacientes por medida clínica y monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 h*

	MAPA normal (PA < 130/80)	MAPA elevada (PA ≥ 130 y/o 80)	Total
PA clínica normal (PA < 140/90)	Respondedor (control) 336 (14,5) [13,1–15,9]	Resistencia ambulatoria (control clínico aislado) 161 (7,0) [6,0–8,0]	497 (21,5) [19,1–23,9]
PA clínica elevada (PA ≥ 140 y/o 90)	Resistencia aislada en la clínica 637 (27,6) [25,7–29,4]	No respondedor (no controlado) 1.177 (50,9) [48,9–52,9]	1.814 (78,5) [74,6–82,3]
Total	973 (42,1) [39,7–45,3]	1.338 (57,9) [54,9–60,9]	100%

MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.

* Los datos se expresan como número total de individuos que presentaron criterios de definición de la variable (porcentaje) [intervalo de confianza del 95%].

normal (< 135/85 mmHg, para PAS/PAD, respectivamente) fue del 50,6% (IC del 95%: 48,9–52,3) y en el período nocturno (< 120/70 mmHg) fue del 29,8% (IC del 95%: 27,5–31,2). En la tabla 4 se describen las características clínicas de los pacientes controlados y no controlados por MAPA de 24 h. Los pacientes con HTA no controlada presentaban de forma significativa ($p < 0,01$) una mayor duración de la enfermedad, un mayor porcentaje de diabetes y una mayor prevalencia de daño renal. Por el contrario, en los individuos con buen control se observó una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca ($p < 0,01$). No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que llevaban tratamiento farmacológico antihipertensivo con monoterapia (el 28,8% en ambos grupos) o combinaciones de 2 fármacos (el 37,5 frente al 34,2%) y de 3 o más fármacos (el 33,7 frente al 37,0%).

La prevalencia de HTA ambulatoria aislada (HTA enmascarada) fue del 7,0% (IC del 95%: 6,0–8,0) y la de resistencia aislada en la clínica fue del 27,6% (IC del 95%: 25,7–29,4). En la tabla 5 se muestra la clasificación de los pacientes tras comparar las medidas de PA en consulta y MAPA de 24 h, y en la figura 2 se muestra el análisis de las diferencias individuales entre las PAS,

obtenidas en la clínica y por MAPA de 24 h (gráfico de Bland-Altman).

Variables asociadas al mal control de la presión arterial

Se efectuó un ajuste simultáneo de las distintas variables incluidas en el estudio asociadas al mal control de la PA por MAPA de 24 h mediante un modelo de regresión logística binaria, con un nivel de significación bilateral del 0,05 para todos los test estadísticos. Las variables candidatas fueron sexo, edad, obesidad, obesidad abdominal, FRCV (antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana, tabaquismo, diabetes, dislipidemia), lesión de órgano diana, enfermedad cardiovascular asociada, antigüedad de la HTA (años), tratamiento farmacológico (monoterapia frente a tratamiento combinado) y horario de la toma de la medicación (mañana frente a tarde/noche). En la tabla 6 se exponen las variables resultantes del modelo final. Se observó que la probabilidad de presentar mal control en los pacientes con diabetes era 1,37 veces mayor que en los no diabéticos; en los

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 08/01/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

774

J.L. Llisterri et al. / Med Clin (Barc). 2009;133(20):769–776

pacientes con antecedentes personales de enfermedad renal era 1,34 veces mayor que en los que no tenían esos antecedentes, y en los pacientes con mayor duración de la HTA era 1,02 veces mayor que en los de menor duración. En este modelo se obtuvo una asociación independiente e inversa entre mal control e insuficiencia cardíaca (OR de 0,65; $p < 0,001$).

Discusión

Los resultados de este análisis del registro MAPAPRES, realizado en una amplia muestra de ancianos hipertensos españoles tratados farmacológicamente, muestran que el control de la HTA, valorado por medida clínica, se alcanza en tan sólo el 21,5% de los pacientes, mientras que cuando se utiliza la MAPA de 24 h el control obtenido es prácticamente el doble (42,1%).

El estudio incluye una muestra homogénea, de características sociodemográficas y clínicas muy similares a la de otros estudios realizados en pacientes hipertensos mayores de 65⁶ y 79 años⁷, que presumiblemente refleja a la población hipertensa que acude a las consultas de atención primaria y especializada, con predominio de las mujeres, en las que abunda el sobrepeso. Según nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que ha estimado, en nuestro medio, el grado de control de la HTA en una muestra de estas características utilizando MAPA de 24 h.

La MAPA es una técnica que permite realizar múltiples medidas durante las actividades normales del individuo, lo que proporciona información respecto al riesgo de presentar daño orgánico por la elevación de la PA y a la importancia clínica de

establecer un control adecuado y mantenido durante las 24 h^{21,22}. Diversos estudios han demostrado que la reproducibilidad de los valores de PA obtenidos con la MAPA es muy superior a la obtenida con las PA clínicas, tanto cuando se estudian grupos de pacientes conjuntamente o cuando se estima individualmente^{4,10}. Este aspecto es particularmente interesante en los ancianos, en los que, como es sabido, la variabilidad de la PA y la reacción de alerta son un cuadro clínico muy frecuente^{23,24}. El diagnóstico de la HTA aislada en la consulta ("HTA de bata blanca") en la práctica clínica es una indicación aceptada para la MAPA, aunque también es posible diagnosticarla con la AMPA. Asimismo, la MAPA permite diagnosticar la HTA aislada ambulatoria ("HTA enmascarada") o la hipotensión episódica, y aporta información útil para evaluar la HTA refractaria al tratamiento o determinar el patrón circadiano de la PA²⁵. Estas indicaciones de uso han facilitado que la MAPA haya demostrado ser una técnica coste-efectiva al reducir notablemente los costes del tratamiento farmacológico de la HTA en los pacientes seguidos en atención primaria²⁶.

En nuestro estudio hemos utilizado el período de 24 h para la MAPA, siguiendo las recomendaciones de la ESH/ESC (2007)⁴, aunque estas mismas directrices reconocen la importancia de considerar los valores diurnos o nocturnos para la toma de decisiones clínicas. Los umbrales de PA para definir HTA o mal control en consulta (≥ 140 o 90 mmHg) y en MAPA de 24 h (≥ 130 u 80 mmHg) también son los recomendados por la ESH/ESC (2007)⁴.

Como era de esperar, y en consonancia con estudios previos del registro MAPAPRES^{8,9,16}, los valores de PA ambulatoria fueron notablemente inferiores a los registrados por medida casual. Este hallazgo también se ha encontrado específicamente en un estudio poblacional de ancianos (promedio de 74 años)²⁷. Ello es debido al número de medidas que se obtienen con una u otra forma de registro, ya que mientras con las medidas clínicas habitualmente son la media de 2–3 determinaciones de PA, con una MAPA se obtienen valores medios de entre 60 o 70 medidas utilizando los protocolos más habituales. Además, la MAPA elimina la reacción de alerta que genera la medición de la PA en el ámbito clínico¹⁰.

El control de la HTA por medida clínica sólo se alcanzó en el 21,5% de los pacientes, lo que confirmó los datos del deficiente grado de control observados en encuestas recientes de nuestro país en población anciana^{6,7,28}. Bancgas et al⁸ compararon el control de la PA por medida en consulta y por MAPA en 12.897 pacientes tratados con fármacos antihipertensivos, y observaron que el 23,6% de los pacientes tenía la PA controlada en la consulta (PA < 140/90 mmHg) y el 51,6% con MAPA (PA diurna < 135/85 mmHg). Gorostidi et al⁹ evaluaron los parámetros de las MAPA de 6.534 hipertensos de alto o muy alto riesgo cardiovascular y encontraron importantes diferencias entre los valores de control de PA en la clínica y MAPA (el 12,8 frente al 23,7%). Diferentes estudios poblacionales^{29–31} corroboran las diferencias de PA entre ambos métodos de medición.

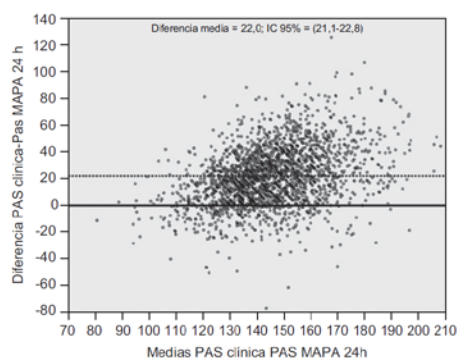


Figura 2. Análisis de las diferencias individuales entre las presiones arteriales sistólicas (mmHg) obtenidas por medición en la clínica y por monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 h.

Tabla 6

Variables asociadas al mal control de la hipertensión arterial por monitorización ambulatoria de la presión arterial 24 h en la población total*

	Análisis univariante ¹		Análisis multivariante	
	B	Odds ratio (IC del 95%)	B	Odds ratio (IC del 95%)
Diabetes	0,279	1,32 (1,09–1,61)	0,312	1,37 (1,13–1,66)
Enfermedad renal	0,254	1,30 (1,00–1,70)	0,290	1,34 (1,01–1,76)
Duración HTA (años)	0,014	1,01 (1,00–1,02)	0,015	1,02 (1,01–1,02)
Insuficiencia cardíaca	–0,457	0,63 (0,46–0,87)	–0,432	0,65 (0,48–0,88)

B: coeficiente de regresión logística; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza.

Mal control de la hipertensión arterial MAPA 24 h: presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 80 mmHg.

¹ prueba chi-cuadrado de Wald.

* Regresión logística multivariante, método *stepwise backward* (LR).

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 08/01/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

J.L. Llisterri et al. / Med Clin (Barc). 2009;133(20):769–776

775

La prevalencia de la HTA aislada en la consulta (de bata blanca) fue del 27,6%, porcentaje superior al de otros estudios realizados en poblaciones de menos edad^{8,9,16,23} y similar al encontrado en ancianos, donde puede alcanzar el 30%^{33,34}.

Esta situación de falsa resistencia es motivo de análisis y debate en la actualidad⁴ y, aunque algunos estudios lo relacionan con una prevalencia de lesión orgánica superior a la de los individuos normotensos³⁵, no precisa, por lo general, modificación del tratamiento farmacológico⁴. Otro de los datos llamativos de este trabajo es que hay un 7% de pacientes con valores de PA normales en la consulta y elevados en la MAPA de 24 h, fenómeno conocido como HTA ambulatoria aislada (HTA enmascarada). Diferentes estudios han demostrado que los individuos con esta situación tienen más prevalencia de lesión de órgano diana y mayor probabilidad de complicaciones cardiovasculares que los individuos verdaderamente normotensos^{36–38}, muy especialmente en la población anciana³⁹. Este aspecto también se ha constatado en nuestro estudio (datos no presentados).

La mayoría de los pacientes seguía un régimen terapéutico de combinaciones (71,2%), porcentaje similar al observado en otros estudios de ancianos^{6,7,28}, sin diferencias entre pacientes controlados y no controlados. Los fármacos más prescritos en monoterapia fueron los diuréticos (51,2%), seguidos de los IECA (28,9%) y de los ARAII (28,0%), datos que también coinciden con los anteriores estudios^{5,7,28}. El mal control de la HTA se relacionó principalmente con la diabetes, la enfermedad renal y la antigüedad de la HTA, factores suficientemente conocidos como generadores de mal control^{4,32}, mientras que, por el contrario, los pacientes con insuficiencia cardíaca, como se ha descrito^{40,41}, mostraron mejores tasas de control, probablemente por el hecho de estar más intensamente controlados y tratados (media de 2,5 fármacos frente a 2,1 en los que no tenían este cuadro clínico; $p < 0,001$) y por la propia disminución del gasto cardíaco peculiar de estos pacientes.

Deben señalarse varias limitaciones en el presente trabajo. En primer lugar, que no se trata de una muestra representativa de la población general y que la medida de la PA en una visita puntual al azar puede no representar la situación tensional habitual de un individuo concreto. Cada investigador evaluó algunas variables (peso, talla, perímetro abdominal, PA clínica) por una única vez con el sistema del que dispusiese en la consulta, sin utilizar un mismo modelo calibrado para todos. Además, la decisión de realizar MAPA fue del médico del paciente, y no se puede excluir con el diseño de este estudio que haya un sesgo de selección hacia los pacientes con sospecha de reacción de alerta.

Por otra parte, aunque la selección de médicos y pacientes no aleatorizada no permite extrapolar los resultados a la población general anciana hipertensa de España, hay que reseñar que lo que se pretende examinar es la diferencia en el control de la HTA en la práctica clínica habitual comparando 2 métodos de medida de la PA en una amplia población de pacientes de diferentes consultas de todo el territorio español.

Finalmente, aunque nuestros resultados parecen indicar una elevada discrepancia entre control clínico y ambulatorio de la HTA en la población de 80 años o más, nos parece necesario continuar investigando en esta línea para obtener un mejor conocimiento de la prevalencia y las características del inadecuado control en la población anciana española y poder tomar las medidas correctoras necesarias para neutralizar su impacto en la morbimortalidad cardiovascular.

Como conclusión, 2 de cada 10 pacientes muy ancianos hipertensos tratados con fármacos tienen controlada adecuadamente su HTA por medida casual, y más del doble cuando se utiliza MAPA de 24 h. Los datos aportados por el presente estudio indican que la MAPA podría desempeñar un papel muy importante en la valoración clínica del anciano hipertenso al identificar

un elevado número de falsos positivos (mal control clínico y buen control ambulatorio) y de falsos negativos (HTA enmascarada), lo que puede tener implicaciones diagnósticas y terapéuticas no desdeñables para la práctica clínica habitual.

Agradecimientos

Agradecemos su colaboración a todos los médicos que participan en el proyecto CARDIORISC por proporcionar la información necesaria para la realización de los estudios, así como a LACER, por facilitarnos la infraestructura necesaria para que se pueda llevar a cabo.

Bibliografía

- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, De la Cruz Troca JJ, Guayzar-Castillón P, Del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: Distribution, awareness, control and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998;32:998–1002.
- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Gracianni A, Luque M, Cruz JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertension*. 2002;20:2157–64.
- Gracianni A, Zuluaga-Zuluaga MC, Banegas JR, León-Muñoz LM, De la Cruz JJ, Rodríguez-Artalejo F. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en la población española de 50 años o más. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:125–9.
- 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105–87.
- Llisterri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Banegas JR, González-Segura D, Lou S, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:681–7.
- Rodríguez GC, Artalejo LM, Llisterri JL, Alonso FJ, Banegas JR, Lou S, et al. Control de la hipertensión arterial en la población española ≥ 65 años asistida en Atención Primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:359–66.
- Rodríguez-Roca GC, Barrios V, Llisterri JL, Alonso-Moreno FJ, González-Segura D, Lou S, et al. Blood pressure control and physicians therapeutic attitude in a very elderly Spanish hypertensive population attended in primary care setting. Data from the PRESCAP 2006 study. *Eur Heart J*. 2008;29(Suppl 1):105–6.
- Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, De la Sierra A, De la Cruz JJ, et al. Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension*. 2007;49:62–8.
- Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De la Sierra A, Hernández del Rey R, et al. Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: A cross-sectional analysis of a 20,000-patient database in Spain. *J Hypertens*. 2007;25:977–84.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in Humans: A statement for professionals from the Subcommittee of Professionals and Public Education of The American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45:142–61.
- Sega R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: Data from the PAMELA population. *Hypertension*. 1997;30:1–6.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, De Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999;282:539–46.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46:156–61.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–98.
- Segura J, Sobrino J, Sierra C, Ruilope LM, Coca A. Proyecto CRONOPRES: un nuevo enfoque para el control de la hipertensión arterial. *Hipertensión*. 2005;22:275–83.
- Sierra C, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, et al. Registro Nacional de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): características clínicas de 31.530 pacientes incluidos en el registro. *Med Clin (Barc)*. 2005;129:1–5.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011–53.
- O'Brien E, Asmar R, Bellin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821–48.

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 08/01/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

776

J.L. Llisterri et al. / *Med Clin (Barc)*. 2009;133(20):769-776

19. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: Recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ*. 2000;320:1128-34.
20. Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, editors. *Statistics with confidence*, 2 ed. London: BMJ Books; 2000.
21. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793-801.
22. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: The Ohasama Study. *Hypertension*. 1998;32:255-9.
23. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 2004;9:307-9.
24. Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, Mormino P, Porcellati C, Pessina AC. Independent predictors of isolated clinic ('white-coat') hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:1015-20.
25. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2008. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:104-16.
26. Rodríguez-Roca GC, Alonso-Moreno FJ, García-Jiménez A, Hidalgo-Vega A, Llisterri-Caro JL, Barrios-Alonso V, et al. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the follow-up of hypertension. *Blood Press*. 2006;15:27-36.
27. Suárez C, Del Arco C, Sáez T, Blanco F, Ruiz JM, Alonso M, et al. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en ancianos. Estudio EPICARDIAN. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:965-71.
28. Martínez A, Leal M, Vara L, González I, Paja E, López J. Situación actual del paciente hipertenso y mayor de 75 años en España. Estudio DISEHTAE. *Aten Primaria*. 2008;40:247-52.
29. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: The PAMELA Study. *J Hypertens*. 1995;13:1377-90.
30. Imai Y, Nagai K, Sakuma M, Sakuma H, Satoh H, Tsuji F, et al. Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama, Japan. *Hypertension*. 1993;22:900-12.
31. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, Imai Y, Fagard R. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: The Belgian Population Study. *Blood Press Monit*. 1996;1:13-26.
32. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
33. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA*. 1988;258:225-8.
34. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment: A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117:e510-26.
35. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846-53.
36. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:508-15.
37. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:1422-8.
38. Ben-Dov IZ, Kark JD, Mekler J, Shaked E, Bursztyn M. The white coat phenomenon is benign in referred treated patients: A 14-year ambulatory blood pressure mortality study. *J Hypertens*. 2008;26:699-705.
39. Björkund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation*. 2003;107:1297-302.
40. Senior H, Anderson CS, Chen MH, Haydon R, Walker D, Fourie D, et al. Management of hypertension in the oldest old: A study in primary care in New Zealand. *Age Ageing*. 2006;35:178-82.
41. Formiga F, Ferrer A, Sobrino J, Coca A, Riera A, Pujol R. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in nonagenarians. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008; doi:10.1016/j.archger.2008.03.003.

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 15/11/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Hipertens riesgo vasc. 2010;27(Supl 1):26-33



Hipertensión y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension



APORTACIONES DEL PROYECTO CARDIORISC EN LA OPTIMIZACIÓN DEL MANEJO DEL PACIENTE HIPERTENSO

Hipertensión arterial nocturna

M. Gorostidi^{a,*}, J. Segura^b y A. de la Sierra^c

^aSección de Nefrología, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España

^bUnidad de Hipertensión Arterial, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^cServicio de Medicina Interna, Hospital Mutua de Terrassa, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Hipertensión arterial
nocturna;
Presión arterial
nocturna;
Dipper;
No dipper;
Cronoterapia;
Bloqueo del sistema
renina-angiotensina

Resumen

Las alteraciones de la presión arterial nocturna, tanto absolutas (hipertensión arterial nocturna) como relativas (patrón circadiano no *dipper*), son un hallazgo frecuente entre los pacientes con hipertensión arterial. Estas anomalías se relacionan con un riesgo aumentado de daño vascular subclínico y de complicaciones cardiovasculares. La monitorización ambulatoria de la presión arterial es una herramienta básica en la evaluación de la presión arterial nocturna. En la presente revisión se tratan tanto aspectos descriptivos y epidemiológicos de la presión arterial nocturna como posibles abordajes terapéuticos. Éstos incluyen desde el tratamiento antihipertensivo clásico hasta alternativas recientes, como la cronoterapia o el bloqueo óptimo del sistema renina-angiotensina.

© 2010 SEHLELHA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Nocturnal
hypertension;
Nocturnal blood
pressure;
Dipper;
Non-dipper;
Chronotherapy;
Renin-angiotensin
system blockade

Nocturnal hypertension

Abstract

Nocturnal blood pressure alterations, both absolute (nocturnal hypertension) and relative (non-dipper pattern) are a common finding in hypertensive patients. These alterations are associated with increased subclinical target-organ damage and adverse cardiovascular outcomes. Ambulatory blood pressure monitoring constitutes a key tool for evaluating nocturnal blood pressure. The present article discusses several descriptive and epidemiological features of nocturnal hypertension, as well as possible therapeutic approaches, including conventional antihypertensive treatment, chronotherapy, and optimal renin-angiotensin system blockade.

© 2010 SEHLELHA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuel.gorostidi@sespa.princast.es
(M. Gorostidi).

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 15/11/2011. Copia para uso personal. se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Hipertensión arterial nocturna

27

Introducción

Una de las ventajas clave de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) con respecto a otras técnicas de medida de la presión arterial (PA) es la posibilidad de evaluar la PA nocturna¹. La superioridad de la PA ambulatoria frente a la PA clínica como factor predictivo de complicaciones cardiovasculares se ha demostrado tanto en observaciones poblacionales²⁻⁴ como en estudios con pacientes hipertensos⁵⁻⁹ realizados, mayoritariamente, con MAPA. Prácticamente en todos estos estudios se ha descrito que la relación de la PA nocturna con el riesgo es más potente que la observada con otros componentes de la PA ambulatoria, como la PA diurna o la PA media de 24 h. Por lo tanto, la evidencia acerca de la estrecha relación entre la PA nocturna y el riesgo vinculado con la PA es muy amplia. También se dispone de evidencias relativamente consistentes acerca de los determinantes de las alteraciones de la PA nocturna. Sin embargo, existen numerosas áreas de incertidumbre que serán objeto de revisión en el presente artículo. En la tabla 1 se exponen los principales focos de atención en el tema de la PA nocturna.

Definición de hipertensión nocturna

La visión absoluta de la PA nocturna corresponde a la de los valores en sí de la PA en el período de sueño o de descanso nocturno. Existen 2 definiciones clásicas de la HTA en general: la denominada *definición arbitraria*, que lleva a considerar HTA a aquella situación de cifras de PA repetidamente iguales o por encima de un determinado umbral (140/90 mmHg), y la llamada *definición operativa*, que estima como HTA la situación en que la intervención es más beneficiosa que la inacción. En el campo de la PA nocturna se dispone únicamente de una definición arbitraria de valores umbral derivados de la equivalencia de riesgo con respecto a la PA clínica observada en estudios poblacionales o de cohortes con pacientes hipertensos. El valor um-

Tabla 2 Probables equivalencias entre los valores umbral para definir los grados de PA clínica y HTA convencional y la PA y HTA nocturnas

	PA clínica (mmHg)	PA ambulatoria nocturna (mmHg)
PA óptima	120/80*	100/65**
PA normal	130/85*	110/70**
HTA	140/90*	120/70**

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

*De Mancia et al¹¹.

**De Kikuya et al¹².

bral más admitido para definir HTA nocturna es el de 120/70 mmHg. Las guías americana y europea sobre medidas de la PA establecen unos valores de PA nocturna normal e, incluso, de PA nocturna óptima que se exponen en la tabla 2¹⁰⁻¹². Estos valores han sido refrendados por un análisis reciente de los investigadores de la *International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO)*, que establece las equivalencias entre la PA clínica y la PA ambulatoria y su relación con el pronóstico cardiovascular a largo plazo¹³.

Definiciones de perfiles circadianos

La visión relativa de la PA nocturna corresponde a los denominados perfiles o patrones circadianos. Se han descrito 4 patrones circadianos de la PA basados en la relación de las PA nocturna y diurna. El patrón normal, considerado fisiológico, se denomina *dipper* y se define como un descenso de la PA media nocturna entre un 10 y un 20% con respecto a la PA media diurna. Este perfil se ha considerado como propio del sujeto sano y como la situación más frecuente en el paciente hipertenso no complicado. La alteración del patrón circadiano presenta 3 formas: a) *dipper extremo*, con un descenso de la PA media nocturna > 20% con respecto a la PA media diurna; b) *no dipper*, con un descenso atenuado de la PA media nocturna entre un 0 y un 10% con respecto a la PA media diurna, y c) *riser*, cuando la PA media nocturna es más elevada que la PA media diurna. En la práctica clínica y en la mayoría de los estudios que utilizan esta clasificación, la definición de los perfiles circadianos se basa en la PA sistólica. Los términos *dipper* y *no dipper* fueron introducidos en la literatura relacionada con la HTA por O'Brien et al¹⁴ en 1988.

Una de las limitaciones de la categorización del patrón circadiano deriva de la reducción a 4 clases de una variable cuantitativa. En este sentido, la utilización del cociente noche/día (*night-to-day ratio* en la bibliografía en inglés) optimiza la valoración del perfil circadiano. Al igual que se ha comentado antes, el cociente noche/día más frecuentemente utilizado en la práctica clínica es la división entre la PA sistólica media nocturna y la PA sistólica media diurna. Los valores umbral del cociente noche/día correspondien-

Tabla 1 Principales focos de atención en la evaluación y manejo de la presión arterial nocturna

Evaluación
Definición de HTA nocturna
Valoración absoluta de la PA nocturna (niveles de presión)
frente a valoración relativa (perfiles circadianos)
Determinantes de la PA nocturna y sus alteraciones
Manejo
¿Se pueden prevenir las alteraciones de la PA nocturna?
El control habitual de la HTA, ¿influye favorablemente en la HTA nocturna?
¿Es útil la cronoterapia?
Efecto del bloqueo óptimo del SRA sobre la PA nocturna
HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; SRA: sistema renina-angiotensina.

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 15/11/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

tes a los perfiles circadianos *dipper* extremo, *dipper*, no *dipper* y *riser* son < 0,80, 0,80-0,90, 0,90-1,00 y > 1,00, respectivamente.

Valoración absoluta de la presión arterial nocturna (niveles de presión) frente a valoración relativa (perfiles circadianos)

La importancia relativa de cada parámetro de PA obtenido en la MAPA no está claramente delimitada. Las variables derivadas de la MAPA de uso más frecuente, particularmente las medias de PA de 24 h, de PA diurna y de PA nocturna, los perfiles circadianos y el cociente noche/día están interrelacionadas, por lo que resulta difícil dilucidar la influencia de cada una de ellas sobre el pronóstico del paciente hipertenso¹⁴. Como se ha comentado anteriormente, en la mayoría de los estudios en los que se ha evaluado simultáneamente la relación de la PA clínica y de la PA ambulatoria con la morbimortalidad cardiovascular se ha observado una relación más estrecha con la PA ambulatoria. Además, la PA nocturna presenta una correlación mejor con el pronóstico que la PA diurna o la PA de 24 h. La PA nocturna presenta una distribución más estrecha que la PA diurna, es una variable más estable, lo que favorece las relaciones evaluadas con modelos matemáticos¹⁵, y algunos autores la consideran como la representación más fidedigna del nivel real de PA basal de cada sujeto¹⁶.

El valor predictivo de los perfiles circadianos o del cociente noche/día observado en los estudios citados es menos consistente que el correspondiente a los valores absolutos de PA ambulatoria, sobre todo en su componente nocturno. En una de las descripciones originales sobre el valor pronóstico de los perfiles circadianos se observó incluso que la evolución de los normotensos no *dipper* podría ser desfavorable, similar a la de los pacientes hipertensos *dipper*¹⁷. Este hallazgo no se ha reproducido en estudios posteriores.

Se han descrito 2 esquemas de relación entre los perfiles circadianos y las complicaciones de la HTA. Kario et al¹⁸ observaron una relación con forma de curva en J, de tal forma que el mejor pronóstico correspondía a los sujetos *dipper*, las complicaciones aumentaban progresivamente en relación con los patrones no *dipper* y, sobre todo, con los *riser*, pero también se observaba una mayor incidencia de eventos en los pacientes con un perfil *dipper* extremo. Sin embargo, en un análisis reciente de los investigadores de la IDACO¹⁹ se ha descrito que los pacientes con patrón *dipper* extremo presentaban el mejor pronóstico, los sujetos *dipper* y no *dipper* una situación intermedia de riesgo, y los pacientes *riser* el peor pronóstico.

El estado actual del conocimiento en este apartado de la valoración absoluta de la PA nocturna frente a la valoración relativa hace recomendable dar prioridad a la evaluación de la PA nocturna en su visión absoluta²⁰⁻²². Como se comentará más adelante, la valoración de los patrones circadianos puede influir en la evaluación del paciente hipertenso, pero en la actualidad no se dispone de evidencia acerca de la posibilidad de que la variabilidad circadiana constituya en sí un objetivo terapéutico.

Prevalencia de alteraciones de la presión arterial nocturna

Pese a lo comentado, la mayoría de los estudios que han analizado la prevalencia de alteraciones de la PA nocturna se han centrado en los patrones circadianos. Una de las aportaciones clave del proyecto CARDIORISC ha sido la demostración de que existe una prevalencia muy elevada de patrones circadianos alterados entre los hipertensos atendidos habitualmente²³⁻²⁵. Los primeros estudios sobre los perfiles circadianos establecieron la premisa de que los sujetos sanos y la mayoría de los pacientes con HTA esencial presentaban un patrón *dipper*, y que el perfil no *dipper* se relacionaba, básicamente, con las diversas formas de HTA secundaria. Sin embargo, los distintos análisis de CARDIORISC han evidenciado que los patrones no *dipper* y *riser* afectan en conjunto a más del 50% de los pacientes en general y a casi el 60% de los pacientes de riesgo alto²³⁻²⁵. En determinados subgrupos de pacientes, como los sujetos de edad muy avanzada¹⁶ o los casos con enfermedad renal establecida²⁷, la prevalencia de un patrón circadiano alterado supera el 70%. En la figura 1 se representan las prevalencias de los distintos patrones circadianos según el nivel de riesgo cardiovascular determinado por el sistema de estratificación de las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión²⁸.

La mayoría de los pacientes no *dipper* presentan una alteración absoluta de la PA nocturna, es decir, HTA nocturna o falta de control de la PA nocturna. En hipertensos tratados, el grado de control de la PA nocturna es menor que el de la PA diurna (aproximadamente el 40 frente al 50%), lo que lleva a una prevalencia de HTA nocturna elevada^{29,30}. Esta diferencia se magnifica en pacientes de alto riesgo en los que se observa que la falta de control de la PA nocturna afecta a un 70% de los casos²⁴. En la figura 2 se representan las distribuciones de pacientes clasificados según la PA clínica y la PA ambulatoria diurna y nocturna³¹. En otro análisis de CARDIORISC específicamente dirigido a evaluar la HTA nocturna en hipertensos tratados, se observaron datos que concuerdan con lo comentado. La prevalencia de HTA nocturna o falta de control de la PA nocturna superó el 60%. La prevalencia de HTA nocturna aislada o falta de control exclusivamente por la noche fue del 20%. Esta última alteración conllevó la observación de que un 37,5% de los pacientes con PA diurna controlada presentaba HTA nocturna aislada o falta de control exclusivamente por la noche³². En la figura 3 se ilustran estos datos. La detección de esta falta de control de la PA nocturna entre los pacientes con PA diurna controlada constituiría una ventaja añadida de la MAPA sobre la técnica de automedida domiciliaria de la PA.

Factores relacionados con las alteraciones de la presión arterial nocturna

Los principales factores relacionados con las alteraciones de la PA nocturna se infieren de los resultados comentados. Uno de los últimos análisis publicados sobre datos del CARDIORISC ha evaluado específicamente los predictores de un perfil no *dipper*²⁵. Tanto en los pacientes tratados como en los pacientes sin tratamiento farmacológico, la edad ≥ 60

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 15/11/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Hipertensión arterial nocturna

29

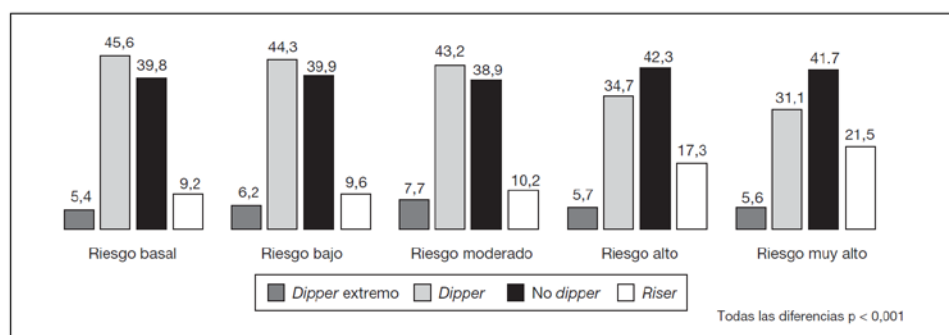


Figura 1 Prevalencia de los distintos patrones circadianos según el nivel de riesgo cardiovascular en pacientes tratados incluidos en CARDIORISC. El riesgo cardiovascular se estimó por el sistema de estratificación de las guías 2003 de la Sociedad Europea de Hipertensión²⁸. Las definiciones de los patrones circadianos fueron las convencionales^{23,25}. Fuente: Sierra et al²³ y Gorostidi et al²⁴, datos actualizados con 33.829 pacientes.

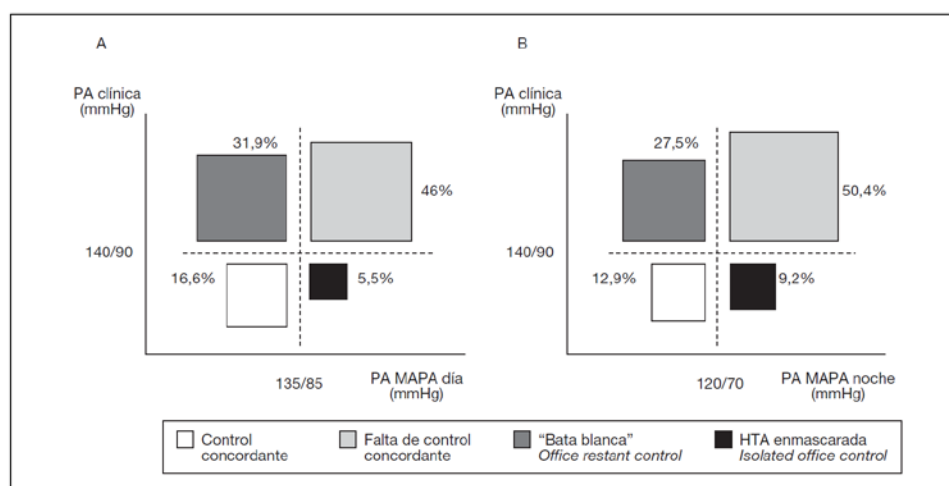


Figura 2 Distribución de pacientes clasificados según la PA clínica y la PA ambulatoria media diurna y nocturna en pacientes tratados incluidos en CARDIORISC. El grado de control de la PA clínica ($PA \leq 140/90$ mmHg) fue del 22,1%, el de la PA ambulatoria diurna (PA ambulatoria diurna media $\leq 135/85$ mmHg) del 48,5%, y el de la PA ambulatoria nocturna (PA ambulatoria nocturna media $\leq 120/70$ mmHg) del 40,4%. MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial. De Banegas et al^{30,31}.

años, el sexo femenino, la obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²), la diabetes y la enfermedad cardiovascular establecida fueron las variables relacionadas de forma independiente con el perfil no *dipper*. Además, en los pacientes que recibían tratamiento farmacológico, el número de agentes antihipertensivos utilizados también se relacionó con la alteración de la PA nocturna, de tal forma que la

probabilidad de presentar un patrón no *dipper* fue más elevada conforme el número de antihipertensivos recibidos era más alto. La prevalencia de un perfil circadiano alterado fue más elevada y el descenso nocturno de la PA fue menor en los pacientes tratados que en los pacientes sin tratamiento. Este hecho ha sido atribuido al uso de fármacos antihipertensivos, habitualmente administrados en la toma

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 15/11/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

30

M. Gorostidi et al

Figura 3 Prevalencia de HTA nocturna (falta de control de la PA nocturna) en pacientes tratados incluidos en CARDIORISC. HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial. De Gorostidi et al³².

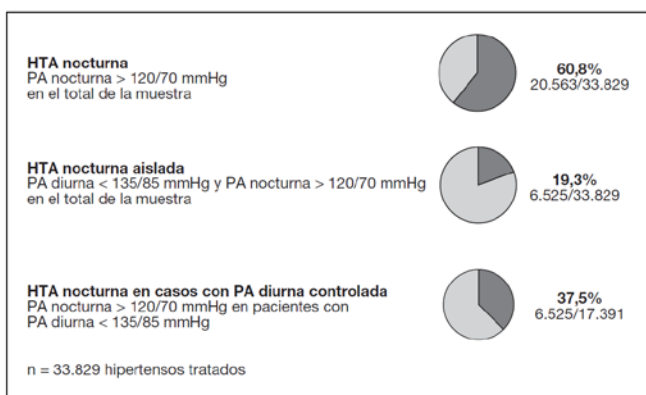
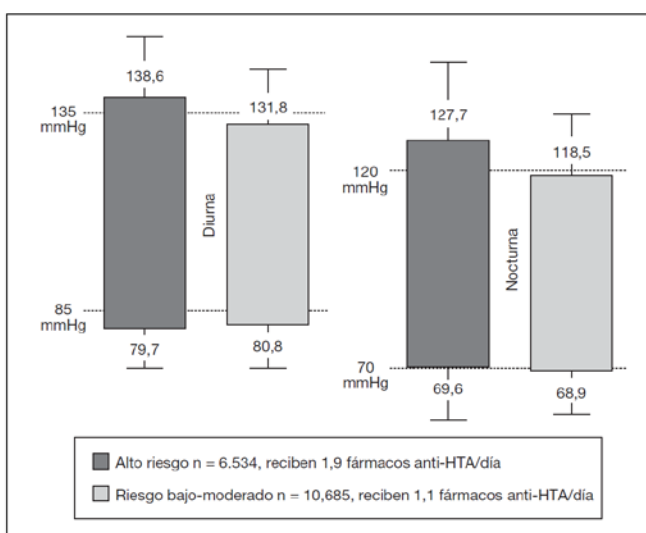


Figura 4 Diferencias de PA ambulatoria diurna y nocturna entre pacientes con riesgo cardiovascular añadido alto y pacientes con riesgo cardiovascular añadido bajo-moderado. Los datos de PA (valores en mmHg) se ilustran sobre líneas horizontales que representan los valores umbral de normalidad de la PA ambulatoria diurna y de la PA ambulatoria nocturna. También se incluye el número medio de fármacos antihipertensivos por día que recibían ambos grupos de pacientes. Riesgo cardiovascular estimado por el sistema de estratificación de las guías 2003 de la Sociedad Europea de Hipertensión³⁸. PA: presión arterial. De Gorostidi et al²⁴.



matutina, que ocasionaría un descenso preferencial de la PA diurna y que podría convertir un perfil *dipper* en no *dipper*^{19,33-35}. El análisis de De la Sierra et al establece que ésta podría ser una visión espuria. En la comparación de los pacientes que recibían la medicación por la mañana, por la noche, o bien por la mañana y por la noche, no se observaron diferencias en el descenso nocturno relativo de la PA. Además, la proporción de pacientes que recibían medicación por la noche fue similar entre casos *dipper* y no *dipper*. La diferencia en la prevalencia de sujetos no *dipper* entre los pacientes tratados y no tratados se relacionó con el perfil de riesgo cardiovascular más elevado de los primeros. La

utilización de más fármacos antihipertensivos en los sujetos no *dipper* puede relacionarse con la mayor dificultad de controlar la PA de estos pacientes, asociada, a su vez, con un daño vascular subyacente más avanzado³².

Posibilidades terapéuticas

Las cuestiones que hay que tratar en este apartado son: a) ¿se pueden prevenir las alteraciones de la PA nocturna?; b) el tratamiento antihipertensivo convencional, ¿reduce las alteraciones de la PA nocturna?; c) ¿es útil la cronoterapia?

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 15/11/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Hipertensión arterial nocturna

31

y d) el bloqueo óptimo del sistema renina-angiotensina (SRA), ¿mejora el control de la HTA nocturna?

¿Se pueden prevenir las alteraciones de la PA nocturna?

Los principales determinantes de la alteración de la PA nocturna son la edad y el nivel de riesgo cardiovascular²³ probablemente por la vía del daño vascular subclínico. Al igual que existen múltiples evidencias de la capacidad del tratamiento antihipertensivo para prevenir la lesión orgánica subclínica, es probable que este tratamiento prevenga el desarrollo de alteraciones cualitativas de la PA nocturna. En el análisis del CARDIORISC que comparó a los pacientes de alto riesgo con los pacientes de riesgo bajo-moderado²⁴, se observó que los primeros presentaban una relación de PA noche/día más alterada y que sus valores absolutos de PA ambulatoria tanto diurnos como nocturnos estaban por encima de los umbrales de normalidad (fig. 4). Sin embargo, los pacientes de riesgo bajo-moderado presentaban cifras de PA ambulatoria controladas pese a que recibían un tratamiento menos intenso (1,1 frente a 1,9 fármacos/día). Este hecho constituye una evidencia más en apoyo de la recomendación del inicio precoz del tratamiento antihipertensivo farmacológico. En situaciones de riesgo bajo-moderado, presumiblemente en el perfil bajo del daño orgánico subclínico del *continuum* cardiovascular, el tratamiento inicial presenta una probabilidad alta de conseguir un control adecuado de la PA ambulatoria. Cuando el riesgo es alto, al menos suele coexistir daño vascular subclínico, y las dificultades para conseguir un control adecuado de la PA se multiplican, observándose la aparente paradoja de que un tratamiento antihipertensivo más intenso coincide con un peor control^{24,25}.

El tratamiento antihipertensivo convencional, ¿reduce las alteraciones de la PA nocturna?

Distintos estudios han probado que los diferentes componentes del tratamiento no farmacológico de la HTA ejerce un efecto beneficioso cuantitativo y cualitativo sobre la PA nocturna²⁶. Por lo comentado en el apartado anterior, también es probable que el tratamiento antihipertensivo farmacológico consiga reducir las alteraciones de la PA nocturna mediante la reducción en sí de los valores de PA. En uno de los análisis de CARDIORISC ya citado²⁴ se observó una relación entre los valores absolutos de PA ambulatoria y la prevalencia del patrón no *dipper*. En pacientes con una PA ambulatoria media de 24 h >155 mmHg, la prevalencia de un perfil no *dipper* fue del 70%, siendo similar en pacientes de riesgo alto o en sujetos de riesgo bajo-moderado. En el grupo con PA media de 24 h < 135 mmHg, la prevalencia de una PA no *dipper* se redujo al 56% en pacientes de riesgo alto y al 46% en pacientes de riesgo menor. Aunque esta observación se basa en un análisis transversal, es probable que la reducción en sí de un nivel de PA elevado reduzca, al menos en parte, las alteraciones relativas de la PA nocturna.

¿Es útil la cronoterapia?

La cronoterapia en la HTA se define como la administración temporalizada en el día (24 h) del tratamiento antihiper-

tensivo con el objetivo de aumentar su eficacia o reducir la incidencia de efectos secundarios³⁴. Múltiples fármacos de distintos grupos antihipertensivos, particularmente fármacos de acción prolongada, se han probado en este sentido^{34,37-41}. Los hallazgos de estos estudios, en general, son coincidentes en el sentido de que la administración nocturna (al acostarse) de fármacos antihipertensivos de acción prolongada conlleva una reducción de la PA nocturna más acusada que la derivada de la administración matutina sin detrimento del control de la PA diurna. Estos resultados son cuantitativamente más notables en pacientes con un patrón inicialmente no *dipper*⁴². Sin embargo, en la mayoría de los estudios sobre cronoterapia antihipertensiva no se observan diferencias en uno de los parámetros clásicos de eficacia antihipertensiva como es el grado de control de la PA clínica. Los ensayos comentados son, en general, estudios a corto plazo, de monoterapia, con pacientes con HTA grados 1-2 y con un perfil de riesgo cardiovascular menor. Mientras que los autores de los estudios de cronoterapia antihipertensiva abogan por el beneficio potencial del tratamiento temporalizado en términos de reducción del riesgo cardiovascular, distintos expertos recomiendan una actitud expectante y prudente ante los cambios en el esquema clásico del tratamiento antihipertensivo que derivarían de la cronoterapia y resaltan la falta de evidencia actual sobre los posibles beneficios de la misma en variables de eficacia a medio-largo plazo^{36,43,44}. Las guías internacionales y nacionales vigentes no incluyen a la cronoterapia como estrategia en el manejo terapéutico del paciente con HTA^{11,45,46}. Los resultados de estudios en curso que están evaluando el efecto del tratamiento antihipertensivo temporalizado sobre variables de morbimortalidad^{47,48} irán estableciendo el papel de la cronoterapia en el manejo de la HTA.

El bloqueo óptimo del SRA, ¿mejora el control de la hipertensión nocturna?

En los estudios iniciales del desarrollo clínico de determinados bloqueadores del SRA se ensayaron con MAPA distintas dosis de estos fármacos, incluyendo las dosis consideradas entonces como máximas. La administración matutina de 320 mg de valsartán produjo un mayor efecto relativo sobre la PA nocturna que 160 mg⁴⁹. Los ensayos en los que se ha observado un efecto beneficioso añadido sobre la PA nocturna o sobre el perfil circadiano de valsartán cuando se administra al acostarse se han llevado a cabo con dosis de 160 mg^{38,42}. Sin embargo, en un estudio reciente, la administración de valsartán a dosis de 320 mg conllevó una reducción paralela de la PA ambulatoria diurna y nocturna cuando el fármaco se administró en toma matutina o en toma nocturna⁵⁰. Es probable que el horario de la toma de este tipo de medicamento sea poco significativo cuando el bloqueo del SRA sea óptimo.

Áreas de incertidumbre

Las áreas de incertidumbre acerca de las alteraciones de la PA nocturna y su posible tratamiento se infieren de todo lo expuesto. La mayoría de las evidencias disponibles pertenecen al terreno de las relaciones de la PA nocturna y

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 15/11/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.**Tabla 3** Principales áreas de incertidumbre en el manejo de la presión ambulatoria

Efecto de la intervención sobre la PA ambulatoria en el grado de control convencional de la HTA (grado de control de la HTA en la población en general y en la población atendida en particular)

Efecto de la intervención sobre la PA ambulatoria en el pronóstico del paciente en variables definitivas (morbimortalidad cardiovascular)

Efecto de la intervención sobre la PA nocturna o sobre el ritmo circadiano alterado (perfil no *dipper*) en el pronóstico del paciente en variables definitivas (morbimortalidad cardiovascular)

Seguridad a medio-largo plazo de la intervención sobre la PA nocturna o sobre el ritmo circadiano alterado

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

sus alteraciones con el riesgo cardiovascular. Sin embargo, el conocimiento actual acerca de los posibles beneficios de la intervención específica sobre la PA nocturna no sobrepasa el umbral de la generación de hipótesis. En la tabla 3 se exponen las principales áreas de incertidumbre sobre el manejo de la PA ambulatoria en general y de la PA nocturna en particular. Son necesarios estudios especialmente diseñados para evaluar el efecto del tratamiento dirigido a la HTA nocturna o a las alteraciones cualitativas de la PA nocturna en el pronóstico cardiovascular del paciente hipertenso.

Bibliografía

- Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*. 2006;354:2368-74.
- Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality: The Ohasama Study. *Hypertension*. 2005;45:240-5.
- Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population. Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111:1777-83.
- Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Visen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension*. 2005;45:499-504.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793-801.
- Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. *Hypertension*. 1998;31:712-8.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, De Leeuw PW, et al. for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282:539-46.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. for the Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-15.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46:156-61.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring: European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821-48.
- Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans. *Circulation*. 2005;111:697-716.
- Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007;115:2145-52.
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet*. 1988;2:397.
- Redon J, Lurbe E. Nocturnal blood pressure versus nondipping pattern. What do they mean? *Hypertension*. 2008;51:41-2.
- Hollenberg NK. Mortality in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2007;25:2381-2.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama Study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-9.
- Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38:852-7.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al, on behalf of the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370:1219-29.
- Nakano S, Ito T, Furuya K, Tsuda S, Konishi K, Nishizawa M, et al. Ambulatory blood pressure level rather than dipper/nondipper status predicts vascular events in type 2 diabetic subjects. *Hypertens Res*. 2004;27:647-56.
- Leitão CB, Canani LH, Kramer CK, Moehlecke M, Pinto LC, Ricardo ED, et al. Blood pressure means rather than nocturnal dipping pattern are related to complications in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2008;25:308-13.
- Palmas W, Pickering T, Teresi J, Schwartz JE, Eguchi K, Field L, et al. Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:12-20.
- Sierra C, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, Ruilope LM, en representación de los Investigadores del Registro Nacional de MAPA. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): características clínicas de 31.530 pacientes incluidos en el registro. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:1-5.

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 15/11/2011. Copia para uso personal. se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Hipertensión arterial nocturna

33

24. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De la Sierra A, Hernández del Rey R, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens*. 2007;25:977-84.
25. De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009;53:466-72.
26. Llisterri JL, Alonso FJ, Gorostidi M, Sierra C, De la Sierra A, Banegas JR, et al, en representación de los investigadores del Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Diferencias entre el control clínico y ambulatorio de la hipertensión arterial en pacientes muy ancianos. Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:769-76.
27. Gorostidi M, Segura J, De la Sierra A, Sobrino J, De la Cruz JJ, Banegas JR, et al, en representación de los investigadores de CARDIORISC-MAPAPRES. Prevalencia de alteraciones en la monitorización ambulatoria de la presión arterial en pacientes hipertensos con enfermedad renal. Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. *Nefrología*. 2008;28 Supl 4:S16 [abstract].
28. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
29. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, De la Sierra A, De la Cruz JJ, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension*. 2007;49:62-8.
30. Banegas JR, De la Sierra A, Segura J, De la Cruz JJ, Ruilope LM. Response to Out-of-office blood pressure control among treated subjects. *Hypertension*. 2007;49:e42.
31. Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Sobrino J, Gamen AL, Castillon A, et al. Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Control of blood pressure using night-time and 24-hour ambulatory blood pressure. *J Hypertens*. 2007;25 Suppl 2:S203 [abstract].
32. Gorostidi M, De la Sierra A, Segura J, Tranche S, López-Zuñiga MC, García-Puig J, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Prevalence of isolated nocturnal hypertension in treated hypertensives. The Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. *J Hypertens* 2008;26 Suppl 1:S502-3 [abstract].
33. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, De Leeuw PW, et al, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282:539-46.
34. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Administration-time-dependent effects of antihypertensive treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:453-9.
35. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Mojón A, Fontao MJ, et al. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2005;46:1053-9.
36. Vij R, Peixoto AJ. Management of nocturnal hypertension. *Expert Rev Cardiovasc*. 2009;7:607-18.
37. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of olmesartan in uncomplicated essential hypertension. *Chronobiol Int*. 2007;24:171-81.
38. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Optimal timing for antihypertensive dosing: focus on valsartan. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3:119-31.
39. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension. *Hypertension*. 2007;50:715-22.
40. Tofe Povedano S, García de La Villa B. 24-Hour and nighttime blood pressures in type 2 diabetic hypertensive patients following morning or evening administration of olmesartan. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11:426-31.
41. Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension*. 2009;54:40-6.
42. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernández JR, Covelo M, Mojón A, et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens*. 2005;23:1913-22.
43. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Does dosing antihypertensive drugs at night alter renal or cardiovascular outcome: do we have the evidence? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:464-9.
44. Goswami P, Drawz P, Rahman M. Nocturnal dosing and chronic kidney disease progression: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18:381-5.
45. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redon J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de Consenso. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:104-16.
46. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009 Oct 15 [Epub ahead of print].
47. Hermida RC, for the MAPEC Study Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2007; 24:749-75.
48. Ishikawa J, Hoshida S, Shibasaki S, Matsui Y, Kabutoya T, Eguchi K, et al, on behalf of the JMS-1 Study Group. The Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study: protocol description. *Hypertens Res*. 2006;29:153-9.
49. Neutel J, Weber M, Pool J, Smith D, Fitzsimmons S, Chiang YT, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist: antihypertensive effects over 24 hours. *Clin Ther*. 1997;19:447-58.
50. Palatini P, Crikelair N, Zappe DH, Kandra A. The 24 hour blood pressure lowering efficacy of morning versus evening administration of valsartan compared to lisinopril based therapy in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2009;27 Suppl 4:S270 [abstract].

Anexo 4

Referencias de otras publicaciones de Cardiorisc 2005-2012

Segura J, Sobrino J, Sierra C, Ruilope LM, Coca A, en representación de los investigadores del proyecto CRONOPRES. Proyecto Cronopres: un nuevo enfoque para el control de la hipertensión arterial. *Hipertensión*. 2005;22:275-83.

Llisterri JL, Alonso FJ, Gorostidi M, de la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, de la Cruz JJ, Aranda P, Sarriá A, Ruilope LM, en representación de los investigadores del proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. Aportación del proyecto CARDIORISC al manejo del paciente hipertenso de Atención Primaria en España. *SEMERGEN*. 2007;33:495-501.

Banegas JR, Sierra A, Segura J, Sobrino J, Ruilope LM. Response to Is siesta masking masked hypertension? *Hypertension*. 2007;49:e26.

Banegas JR, de la Cruz JJ, de la Sierra A, Segura J, Ruilope LM. Response to Out-of-office blood pressure control among treated subjects. *Hypertension*. 2007;49:e42.

Banegas JR, de la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Ruilope LM. Response to Influence of siesta in the estimation of blood pressure control in patients with hypertension. *Hypertension*. 2007;50:e15.

Vinyoles E, Felip A, Pujol E, de la Sierra A, Durà R, del Rey RH, Sobrino J, Gorostidi M, de la Figuera M, Segura J, Banegas JR, Ruilope LM; Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:438-45.

Banegas JR, Segura J, de la Sierra A, Gorostidi M, Rodríguez-Artalejo F, Sobrino J, de la Cruz JJ, Vinyoles E, del Rey RH, Graciani A, Ruilope LM; Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Gender differences in office and ambulatory control of hypertension. *Am J Med*. 2008;121:1078-84.

Banegas JR, Messerli FH, Waeber B, Rodríguez-Artalejo F, de la Sierra A, Segura J, Roca-Cusachs A, Aranda P, Ruilope LM. Discrepancies between office and ambulatory blood pressure: clinical implications. *Am J Med*. 2009;122:1136-41.

Banegas JR, de la Sierra A, Segura J, Gorostidi M, de la Cruz J, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM. Control of hypertension in coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2009;134:245-7.

De la Sierra A, Banegas JR, Redon J, de la Cruz JJ, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM, on behalf of the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Response to Timing of antihypertensive therapy and circadian blood pressure pattern. *Hypertension*. 2009;53:e42.

De la Sierra A, Banegas JR, Redon J, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Response to Nondipping in Patients with hypertension. *Hypertension*. 2009;53:e36.

Vinyoles E, Rodríguez-Blanco T, de la Sierra A, Felip A, Banegas JR, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Roca-Cusachs A, Ruilope LM; Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Isolated clinic hypertension: diagnostic criteria based on 24-h blood pressure definition. *J Hypertens*. 2010;28:2407-13.

Llisterri JL, Moreno FJ. Aportación del proyecto CARDIORISC para el manejo del paciente hipertenso en atención primaria. *Hipertens riesgo vasc.* 2010;27(Supl 1): Hipertens riesgo vasc. 2010;27(Supl 1):9-12.

Vinyoles E. Pronóstico y recomendaciones para el manejo de la hipertensión clínica aislada. *Hipertens riesgo vasc.* 2010;27(Supl 1):13-18.

Banegas JR, Rodríguez-Roca GC. Implicaciones clínicas y de salud pública del proyecto CARDIORISC. *Hipertens riesgo vasc.* 2010;27(Supl 1):19-25.

Armario P. Papel de la MAPA en el manejo de la hipertensión arterial resistente. *Hipertens riesgo vasc.* 2010;27(Supl 1):34-40.

Fernández L, Guerrero L, Segura J, Gorostidi M. Papel del personal de enfermería en el control de la hipertensión arterial y en la investigación cardiovascular. *Hipertens riesgo vasc.* 2010;27(Supl 1):41-52.

Aranda P. Proyectos de formación e investigación de la SEH-LELHA. ¿Qué hemos aprendido de CARDIORISC? *Hipertens riesgo vasc.* 2010;27(Supl 1):53-56.

Roca-Cusachs Coll A. El futuro de la formación e investigación promovidas por las sociedades científicas. *Hipertens riesgo vasc.* 2010;27(Supl 1):57-63.

De la Sierra. Justificación, objetivos y metodología del estudio EVOLVE: del análisis transversal al estudio longitudinal. *Hipertens riesgo vasc.* 2010;27(Supl 1):64-68.

Banegas JR, de la Sierra A, Segura J, Ruilope LM. Office vs. ambulatory control of hypertension in CHD patients: response to the letter "When office blood pressure measurement is not enough" by Barrios and colleagues. *Int J Cardiol.* 2010;145:352.

De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2011;57:898-902.

De la Sierra A, Banegas JR, Ruilope LM. Response to Unmasking true resistant hypertension: is the real-world resistance just revealed? *Hypertension.* 2011;58:e6.

De la Sierra A. Response to Evaluating the true prevalence of resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58:e25.

De la Sierra A, Gorostidi M, Segura J, Armario P, Oliveras A, Banegas JR, Ruilope LM. Response to Bedtime hypertension treatment increases ambulatory blood pressure control and reduces cardiovascular risk in resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58:e27.

De la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM; CARDIORISC Event Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens.* 2012;30:713-9.

De la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, Armario P, Ruilope LM. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens.* 2012;30:1211-6.

